

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1957

N°

THESE 383

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

TOULOUSE JEAN, Mario, Honri, Jacques

ANCIEN INTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS

Né le 14 Juin 1926 à BOURGES (CHER)

Présentée et soutenue publiquement le

1957

LES THROMBOPÉNIES IDIOPATHIQUES

ETUDE CRITIQUE des DONNÉES ÉTIOLOGIQUES, CLINIQUES et ÉVOLUTIVES

ÉTAT ACTUEL des RECHERCHES IMMUNOLOGIQUES

et des INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

PRESIDENT : Monsieur le Professeur Jean BERNARD

R. VEZIN - 48, rue de la Santé - PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1957

N°

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

TOULOUSE JEAN, Mario, Henri, Jacques

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

Né le 14 Juin 1926 à BOURGES (CHER)

Présentée et soutenue publiquement le

1957

LES THROMBOPÉNIES IDIOPATHIQUES

ETUDE CRITIQUE des DONNEES ETIOLOGIQUES, CLINIQUES et EVOLUTIVES

ETAT ACTUEL des RECHERCHES IMMUNOLOGIQUES
et des INDICATIONS THERAPEUTIQUES

PRESIDENT : Monsieur le Professeur Jean BERNARD

R. YEZIN - 48, rue de la Santé - PARIS

RECEIVED BY THE DIRECTOR

U. S. DEPARTMENT OF AGRICULTURE

WASHINGTON, D. C.

APR 10 1917

U. S. DEPARTMENT OF AGRICULTURE

Doyen Honoraire : M. BAUDOUIN

=====

Professeurs Honoraires : MM. BAUDOUIN, BENARD(H)

BROCQ (P), CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHAMPY, CHEVASSU, DEBRE (R)
 DELBET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, LAROCHE(G)
 LAUBRY, LEMAITRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION,
 MATHIEU, MOSQUOT, MONDOR, MULON, OLIVIER (E), RICHET (Ch), SANNIE,
 SEZARY, TANON, VELTER.

Doyen : Léon BINET

Membre de l'Institut

Assesseur : Jean VERNE

I.- PROFESSEURS :

Anatomie		CORDIER (G.)
Anatomie Pathologique		DELARUE (A.)
Bactériologie		FASQUELLE (R.)
Biologie appliquée à l'Educ. Phy. et Sports		CHAILLEY-BERT (P)
Biologie Médicale		FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et Sociale		JEAN-BERNARD
Chimie Médicale		JAYLE (M.F.)
Cliniques Chirurgicales	{ Hôtel-Dieu	MENEGAUX
	{ Beaujon	SICARD (A)
	{ Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
	{ Cochin	QUENU (J.)
Clinique Chirurgicale réparatrice et Horto.		MERLE D' AUBIGNE(R.)
Clinique de Cardiologie		MOUQUIN (M.)
Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire de		GAUDART D'ALLAINES
Clinique de Chirurgie Infantile et d'Ortho.		FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire		Monod (R.)
Clinique de la tuberculose		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-chirurgie		PETIT DUTAILLIS (D.)
Clinique de puériculture		LELONG (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphil.		DEGOS (R.)
Clinique des maladies du sang		CHEVALLIER (P)
Clinique des maladies du système nerveux		ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies des enfants		CATHALA
Clinique des maladies infectieuses		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et encéphale		DELAY (J.)
Clinique gynécologique		FUNCK-BRENTANO (P.)
Cliniques Médicales	{ Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	{ Bichat	JUSTIN-BESANCON
	{ Cochin	MOREAU (R.)
	{ Broussais	DE GENNES (L.)
Clinique médicale d'hydro-climato. thérap.		DEBRAY
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR	VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré		BOULIN (R.)
et des maladies de la nutrition		

Cliniques obstétricales	{ Tarnier Baudelocque Port-Royal	LANTUEJOUL (P.) LACOMME (M.) VARANGOT
Clinique ophtalmologique		RENARD
Clinique oto-rhino-laryngologique		AUBIN (A.)
Clinique physio-pathologique problèmes aliment.		HAMBURGER
Clinique psychiatrique infantile		HEUYER
Clinique rhumatologique et sociale		COSTE (F.)
Clinique stomatologique		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale		SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale		LEMAIRE (A.)
Clinique urologique		FEY (B.)
Embryologie		GIROUD (A.)
Génétique médicale		LAMY (M.)
Histoire de la médecine et chirurgie		SOULIE
Histologie		VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance		TURPIN
Hygiène et médecine préventive		JOANNON (C.)
Médecine du travail		DESOILLE (H.)
Médecine légale		PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale		GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale		N...
Pathologie exotique		LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée		LENEGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie		
expérimentale (chaire à titre personnel)		MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale		DECOURT
Pathologie et thérapeutique générale		GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale		MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale		HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre pers.)		DOGNON (A.)
Physiologie		BINET (L.)
Physique médicale		STROHL (A.)
Radiologie médicale		DEGREZ (H.)
Technique chirurgicale		PATEL
Thérapeutique		N...

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

Anatomie	{ DELMAS, A. pr. s. ch. DEBEYRE, J. OLIVIER CABROL, C.
Anatomie pathologique	{ GAUTIER VILLARD, Mlle P. BUSSER, F. pr.s.ch. GOUYGOU, Ch.
Bactériologie	{ NEVOT, A. CHRISTOL, D.

Biochimie médicale

ETTORI, J. pr. s; ch.

N...

N...

Dermato-Syphiligraphie

DUPERRAT, F.

Biologie médicale

BOURLIERE, F.

Embryologie

TUCHMANN

N...

Histologie

N...

N...

Hydrologie

CORNET

Hygiène

BOYER, J. pr. s. ch.

DEPARIS, M. pr. s. ch.

Maladies infectieuses

BASTIN

Médecine légale et travail

DEROBERT, L. pr. s. ch.

GAULTIER, M.

HADENGUE, A.

ALBAHARY

Neurochirurgie

DAVID, M.

Neurologie

LHERMITTE

Obstétrique

GRASSET, J.

LEPAGE, F.

MERCER, R.

MORIN, P.

RAVINA, J.

ROBEY, M.

LE LORIER

Ophtalmologie

DESVIGNES, P.

BREGEAT

Orthopédie

JUDET, R.

Oto-rhino-laryngologie

AUBRY, M.

MADURO, R.

Parasitologie

CHABAUD, A.

N...

Patologie chirurgicale

ABOULKER, P.

BAUMANN, J.

GOSSET, J.

LAURENCE, G.

LORTAT JACOB, J.

OLIVIER, Cl.

POILLEUX, F.

VERNE, J.M.

DUBOST

MATHEY

FLABEAU

CAUCHOIS

FAUREL

Pathologie expérimentale ,

(BARCÂT
(GERMAIN
(THOMERET
) LOEPER
) MAURICE

Pathologie médicale

(BOUDIN, G.
(CASTAIGNE, P.
(CONTE, M.
(DOMART, A.
(LAMOTTE, M
(LAROCHE, Cl.
(MILLIEZ, P.
(PEQUIGNOT, H.
(PERRAULT, M.
(RAMBERT, P.
(THIEFFRY, St.
(TURIAT, J.
(BRICAIRE
(ROYER
(BRISSAUD
(DEROT
(BOUVIER
(MACREZ
(WOLFROMM

Pédiatrie

(JOSEPH, R.
(MOZZICONACCI, P.
(POLONOVSKY

Pharmacologie

) CHEYMOL, J. pr. s. ch.
) LEVY, Mlle J. pr. s. ch.
(BARJETON, J. pr. s. ch.
(PARROT, J. pr. s; ch.
(DEJOURS, P.

Physiologie

Physique médicale

) DJOURNO, A. pr. s. ch.
) GOUGEROT, L.

Pneumo-Phtisiologie

KREIS, B.

Psychiatrie

PICHOT

Psychiatrie infantile

MICHAUX, Z.

Rhumatologie

DELBARRE

Stomatologie .

CHAPUT, Mme A.

Thérapeutique .

CERNEA, P.

UROLOGIE

CHASSAGNE

KUSS, R.

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

Clinique chirurgicale

AMELINE, A.
HUCUIER, J.
LEGER, L.
PADOVANI, P.
ROUX, M.
RUDLER, J.C.

Clinique médicale

BROUET, G.
N...
DREYFUS, Gilbert
HAGUENAU, M. pr. s. Ch.
KOURILSKY, R.
MARCHAL, G.

Clinique obstétricale

ECALLE, G.
MAYER, M.

Clinique ophtalmologique

OFFRET, G.

Clinique urologique

COUVELAIRE, R.

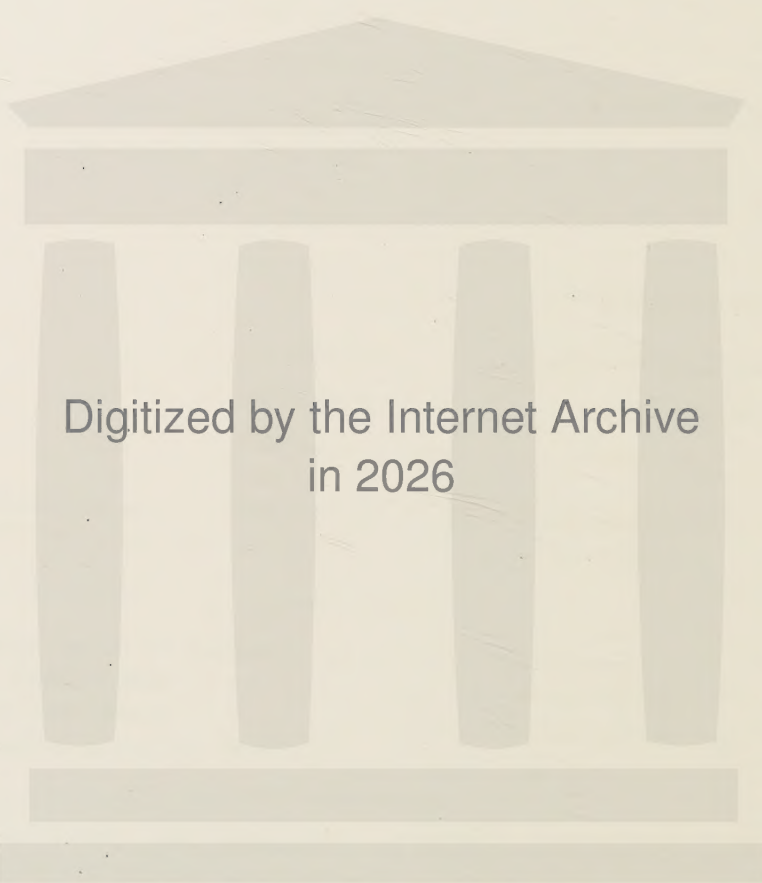
=====

Secrétaire général de la Faculté.... M. MOREL, J.
Secrétaire Mlle CHAINTREUIL, G.

Conservateur, chargé de la direction M. le Dr. HAHN, A.
Conservateur Mlle GOICHON
Bibliothécaire Mlles DUMAITRE, P.
LAURENT, H. LE NOIR, G. QUIEVREUX, E.

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté
que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées
doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'
entend leur donner aucune approbation ni improbation.

=====



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MA FEMME,

A MES ENFANTS,

A MON PERE et à MA MERE,

A MES FRERES et SOEURS,

A TOUS LES MIENS,

En témoignage de mon affection,

A MON MAITRE et PRÉSIDENT DE THÈSE :

Monsieur le Professeur Jean BERNARD,
Professeur de Cancérologie Médicale,
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis,
Officier de la Légion d'Honneur.

Qui m'a inspiré le sujet de cette
thèse et guidé dans sa rédaction

Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de mon très
respectueux attachement.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX :

EXTERNAT

Monsieur le Professeur P. MOULONGUET.

Monsieur le Professeur LACOMME.

Monsieur le Docteur R. BERNARD.

Monsieur le Docteur J. SALLET.

Monsieur le Docteur R. CATTAN.

Monsieur le Docteur R. EVEN.

Monsieur le Professeur H. BENARD.

Monsieur le Professeur Th. ALAJOUANINE.

EXTERNAT en PREMIER

Monsieur le Docteur M. CHEVALLEY.

INTERNAT

Monsieur le Professeur Agrégé C. MARCHAL.

Monsieur le Professeur Agrégé B. DUPERRAT.

Monsieur le Professeur J. HAMBURGER.

Monsieur le Professeur Agrégé S. de SEZE.

Monsieur le Professeur J. BERNARD.

Monsieur le Professeur Th. ALAJOUANINE.

Monsieur le Professeur A. LEMAIRE.

A MES CONFERENCIERS :

Monsieur le Professeur Agrégé J. SHERRER.

Monsieur le Docteur J. GRAVELEAT.

Monsieur le Docteur P. BURCOT.

Monsieur le Docteur J. VAYSSE.

Monsieur le Professeur Agrégé G. POLONOWSKI.

A MES COLLEGUES D'INTERNAT,

INTRODUCTION

Sous le nom de thrombopénies idiopathiques, nous entendons les thrombopénies dont la nature et l'étiologie sont actuellement inconnues. Cette définition écarte, d'une part les thrombopénies qui accompagnent les leucémies et les aplasies médullaires, - d'autre part, parmi les thrombopénies à moëlle normale, celles dont la cause peut être précisée.

Les thrombopénies essentielles sont loin d'occuper encore la place qu'elles méritent dans la pathologie sanguine. Encore souvent étudiées dans le chapitre des purpuras ou des hémopathies génotypiques, elles doivent probablement à cette habitude - regrettable à notre avis - de ne pas être individualisées avec suffisamment de netteté, tant du point de vue clinique qu'évolutif.

Des efforts nosologiques successifs ont pourtant été faits depuis longtemps pour apporter un peu de clarté à la compréhension des syndromes hémorragiques. Cette compréhension s'est améliorée parallèlement aux progrès des connaissances en matière de coagulation sanguine. Le schéma de MORAWITZ date de 1905. C'est aussi au début du siècle que P.E.WEIL distingue nettement de l'hémophilie, maladie de la coagulation, l'hémogénie, maladie du saignement.

Cette distinction capitale portait en elle-même le danger des constructions trop théoriques. Par un souci de symétrie plus didactique que fondé, les deux cadres nosologiques furent opposés point par point et symptôme par symptôme. A l'hémophilie, maladie des garçons, s'opposait l'hémogénie, maladie des filles.

On savait l'hémophilie héréditaire et cette hérédité liée au sexe. On ne put s'empêcher d'affirmer aussi l'hérédité, au moins partielle, de l'hémogénie. Les tares hémophiliques étaient permanentes. Celles de l'hémogénie devaient l'être aussi.

L'ignorance, dans un cas comme dans l'autre, du mécanisme physio-pathologique des affections était l'excuse d'une telle simplification nosologique. D'ailleurs, c'est volontairement que P.E.WEIL avait préféré le terme d'hémogénie qui ne préjugait d'aucune étiologie - à celui de dyscrasie endothélio-plasmatique proposé tout d'abord.

Ainsi, vers 1926, date de la thèse d'ISCH-WALL, la classification des syndromes hémorragiques a pris une forme tenue

pour définitive. Dans cette classification, à côté d'états hémorragiques secondaires de causes diverses, deux "diathèses" l'hémophilie et l'hémogénie. Entre les deux, des formes de passage plus rares (hémophilo-hémogénies). A côté, des syndromes, mal classés mais rattachés par leur expression clinique et hématologique à la diathèse hémogénique : syndromes hémogéniques.

+

+ +

Les progrès faits, depuis quelques années surtout, dans l'étude de l'hémostase et de la coagulation, ont bouleversé les cadres nosologiques. L'hémophilie demeure, de mieux en mieux connue. L'hémogénie, elle, n'est plus qu'un concept vague qui ne suffit pas à définir une affection précise.

L'hémogénie englobait, en fait, au moins trois formes morbides, probablement différentes :

- a.- Les thrombopénies chroniques idiopathiques,
- b.- Les thrombopathies,
- c.- Les fragilités capillaires constitutionnelles.

L'analyse sémiologique devait, par conséquent, être reprise dans le cadre des nouvelles classifications. Le présent travail se propose de faire cette mise au point, en ce qui concerne les thrombopénies.

+

+ +

La plus grande partie des observations d'hémogénies ont probablement trait à des thrombopénies. Mais nous pensons qu'il n'est pas possible d'accepter la synonymie entre les deux termes, comme le font certains auteurs. C'est probablement pour avoir accepté cette synonymie que les hématologistes de langue française ont si longtemps méconnu l'existence des thrombopénies aiguës idiopathiques à côté de formes chroniques habituelles.

Nous abandonnerons donc de parti-pris les anciennes dénominations, et il ne sera plus question d'hémogénie dans ce travail mais uniquement de Thrombopénies idiopathiques.

+

+ +

Les Thrombopénies idiopathiques sont aisément définies et difficilement classées. Une nosologie correcte aurait pourtant une grosse importance car elle permettrait de poser dans des conditions variables le pronostic et les indications thérapeutiques.

La splénectomie, inefficace dans certains cas, est remarquablement active dans d'autres. Ce risque et cette chance font tout l'intérêt de la question.

Les difficultés de classement sont fonction de la diversité des faits. Nous nous proposons de reprendre successivement et de façon purement analytique :

a.- L'étude des données étiologiques;

b.- L'étude des données cliniques, hématologiques et évolutives.

Cette étude est fondée, d'une part sur une série de documents valables de la littérature, et; d'autre part, sur une série récente et homogène de 50 Observations recueillies dans le service de notre Maître le Professeur Jean BERNARD.

Dans une seconde partie, nous tenterons de faire le point des problèmes immunologiques et thérapeutiques que posent les thrombopénies idiopathiques.

PREMIÈRE PARTIE

ETUDE CRITIQUE
DES THROMBOPÉNIES

ETUDE CRITIQUE DES THROMBOPÉNIES

1.- ETUDE CRITIQUE des DONNEES ETIOLOGIQUES

- FREQUENCE GENERALE des THROMBOPENIES :

La fréquence générale des Thrombopénies peut s'apprécier sur les statistiques d'ensemble portant sur des syndromes hémorragiques en rapport avec des troubles de la fonction hémostatique, à l'exclusion de tous les syndromes hémorragiques de cause locale ou endo-

A. TZANCK et J.P. SOULIER (96) ont publié une statistique portant sur 459 cas de syndromes hémorragiques. Sur ces 459 cas, 268 comportent un trouble quelconque de l'hémostase. Ils se répartissent de la façon suivante :

<u>SYNDROMES HEMORRAGIQUES</u>	<u>NOMBRE DE CAS</u>	<u>%</u>
Trouble du 3 ^e temps de l'hémostase	66	24.7 %
Trouble des deux premiers temps de l'hémostase :		
- Thrombopénies	100	37.3 %
- Thrombopathies	4	1.5 %
- Atteinte pariétale ou vasculaire isolée	82	30.6 %
Trouble concomittant des trois temps de l'hémostase	16	5.9 %
Total	268	100

Parmi les thrombopénies :

- a.- 40 comportent des stigmates hématologiques permanents ;
- b.- 49 ont été transitoires et dans celles-ci 38 étaient secondaires et 11 idiopathiques ;
- c.- 11 cas restent inclassés faute d'un recul suffisant.

Parmi les syndromes hémorragiques liées à une perturbation quelconque d'un des facteurs de l'hémostase :

a.- 70 % environ sont liés à une atteinte des deux premiers temps de l'hémostase;

b.- Dans ce groupe qui correspond approximativement à l'ancienne "hémogénie", les thrombopénies représentent seulement 53.7 % des cas;

c.- Enfin, la moitié des thrombopénies doivent être actuellement considérées comme idiopathiques.

Les thrombopénies idiopathiques représentent donc environ 20 % de l'ensemble des syndromes hémorragiques avec perturbation de l'hémostase. Bien que cette fréquence soit beaucoup moins grande que celle attribuée à la classique "hémogénie", elle reste encore importante

HEREDITE - CARACTERE FAMILIAL - CARACTERE CONSTITUTIONNEL

CONCEPTION CLASSIQUE

Dans sa description de la "Dysplasie endothélio-plasmatique" chronique hémorragique", P.E.WEIL écrivait en 1920 (98) :

" L'affection peut être acquise ou au contraire héréditaire. Le plus habituellement, ce n'est qu'en recherchant minutieusement l'hérédité qu'on la découvre. Comme dans l'hémophilie, les tares hémorragiques sont héréditaires, mais se montrent aussi bien dans la lignée paternelle que dans la lignée maternelle : elles sont d'ordinaire peu marquées ; les règles sont sûrement plus fortes, plus longues que normalement ; quelquefois, il y a eu des hémorragies lors d'un accouchement ou d'une fausse couche. On peut noter une tendance aux épistaxis, aux ecchymoses chez les frères et sœurs, chez les parents. La coexistence de phlébites, de varices héréditaires, a souvent été notée chez les ascendants et collatéraux. Les antécédents, habituellement discrets, ont été, la plupart du temps, méconnus. Peut-être en avons-nous constaté plus fréquemment dans la forme génitale que dans les formes ordinaires de l'affection. En tous cas, il y a un certain terrain de dysendothélio-hémoblastie qui conditionne le syndrome pathologique."

Cette opinion, assez nuancée, n'est en fait fondée sur aucune constatation hématologique précise. Elle ne semble reposer sur aucune étude de l'hémostase chez les ascendants ou chez les collatéraux des malades. Elle est cependant à l'origine de la notion familiale et héréditaire de l'hémogénie. C'est sans doute en partie vrai, mais la synonymie Hémogénie-Thrombopénie, admise par beaucoup et que nous avons déjà dénoncée, a conduit, et récemment encore, de nombreux médecins à affirmer le caractère familial et héréditaire des thrombopénies. C'est ainsi que, dans un "Essai de classification rationnelle des purpuras", CROIZAT et Coll. (22) pouvaient écrire en 1949 à propos des purpuras thrombopéniques classiques idiopathiques :

" Maladie familiale génodystrophique, maladie des femmes jeunes. L'interrogatoire doit faire préciser que le purpura et les épistaxis remontent à la première enfance et que la puberté n'est venue apporter que le supplément des ménorragies. De plus, on relève, chez la mère, et les tantes maternelles, une faculté à saigner, une tendance aux règles longues et abondantes."

Les auteurs lyonnais vont plus loin dans leurs affirmations que leurs prédécesseurs, puisqu'ils insistent sur la nature maternelle de l'hérédité - suggérant ainsi une hérédité liée au sexe plus ou moins analogue à celle de l'hémophilie.

De nombreux ouvrages et traités classiques de langue française reproduisent depuis près de trente ans des opinions analogues.

+

+ +

Nous avons été très surpris de ne jamais retrouver de notion d'hérédité indiscutable dans nos observations de Thrombopénies. Nous nous sommes reportés aux observations déjà publiées dans la littérature. Nous les avons classées en quatre groupes suivant que la notion d'hérédité y est nulle - banale, non précisée, ou présentée comme certaine.

Les résultats de ce classement sont rassemblés dans le Tableau I.

Sur 457 Observations de Thrombopénies où l'enquête familiale et héréditaire a été faite :

a.- 400 fois aucun caractère héréditaire;

b.- 47 fois l'interrogatoire, avec quelque complaisance parfois, révèle de légères ecchymoses, des épistaxis chez tel ascendant, ces troubles modérés ne s'accompagnant pas de stigmates sanguins;

c.- 10 fois, mention a été faite de thrombopénie familiale, dont 8 fois par un même auteur, ce qui semble indiquer des critères personnels d'appréciation.

Notre série personnelle d'observations récentes, groupant des thrombopénies idiopathiques permanentes et transitoires, témoigne dans le même sens : sur 50 cas étudiés, pas une seule fois le caractère héréditaire n'a été mis en évidence.

INTERPRETATION DES DIVERGENCES -

- Une telle divergence entre les affirmations des classiques - au moins de ceux de langue française - et les statistiques récentes - s'explique cependant assez aisément :

① Il nous semble que cette divergence est surtout due à des définitions différentes.

Parmi les affections naguère groupées sous le nom d'hémogénie, ce sont les formes non thrombopéniques qui peuvent être familiales ou héréditaires. Les thrombopathies (type GLANZMANN, type J. BERNARD et SOULIER) et la maladie de WILLEBRAND sont presque toujours héréditaires. Le nombre des plaquettes y demeure normal. L'Observation I de la Thèse d'ISCH-WALL (47) en est peut-être un exemple. Les fragilités capillaires isolées, bien étudiées par J.P. SOULIER (83) sont également héréditaires et, de plus, atteignent électivement le sexe féminin.

WINTROBE écrit d'ailleurs, à propos de sa statistique de 271 cas avec 13 histoires familiales (103) :

" La forme familiale ou héréditaire de Purpura hémorragique, qui est la mieux connue, est caractérisée par un nombre normal de plaquettes avec prolongation du temps de saignement."

T A B L E A U I

O B S E R V A T I O N S	Hérédité NULLE	Hérédité BANALE	Hérédité NON PRECISEE	Thrombo- pénies FAMILIALES
<u>BENSAUDE et RIVET</u> - 14 Observat.	5	-	9	-
<u>ISCH-WALL</u> - Thèse 1926 Sur 35 Observations, 13 observat. retenues de thrombopénies certaines				
Sur ces 13 Observations	8	4	1	-
<u>DREYFUS et SOULIER</u> 9 Observations	4	2	3	-
<u>WINTROBE et Coll.</u> Statistique portant sur 271 cas de "Purpura hémorragique"	258	13	-	-
<u>HIRSCH et DAMESHEK</u> Sur 89 cas : 18 aigus 71 chroniques	15 51	3 18	- -	- 2
<u>Jean BERNARD et Coll.</u> Thrombopénies aiguës - 24 cas	24	-	-	-
<u>OTTAVIANI, DETTORI et MANAI</u> 50 Observations comprenant : - F. aiguës secondaires 15) - F. aiguës idiopathiques 4 () - F. chroniques 26 () - F. récidivantes aiguës 5 ()	35	7	-	8
T O T A L :	400	47	13	10
	470 cas			

② Certaines observations classées comme Thrombopénies familiales appartiennent à la Maladie de FANCONI. Le caractère familial est net, mais la thrombopénie n'est qu'un élément d'une panmyelopathie associée à des troubles glandulaires, cutanés et à diverses malformations,

③ Une intoxication thrombopénisante peut atteindre deux membres d'une même famille. Une observation de notre Maître le Professeur Jean BERNARD est démonstrative à cet égard :

" Un frère et une soeur, atteints l'un et l'autre
" de thrombopénie intermittente, avec manifestations pur-
" puriques, sont présentés, après plusieurs poussées, com-
" me un exemple de thrombopénie familiale. Il a fallu une
" enquête minutieuse et des interrogatoires répétés pour
" reconnaître qu'il s'agissait de thrombopénie médicamen-
" teuse. Les deux jeunes gens, qui absorbaient de temps
" en temps une spécialité pharmaceutique jugée parfaite-
" ment inoffensive. Or cette spécialité contient de peti-
" tes doses de Sédomuid (allylisopropylacétylcarbamide)
" dont on connaît les propriétés thrombopénisantes et le
" mécanisme d'action, particulièrement étudié par ACKROYD"

④ Il est probable que, sous le nom de purpura thrombopénique héréditaire, ont été décrits un certain nombre de purpuras congénitaux que leur mécanisme, leurs conditions de survenue et leur évolution constamment favorable séparent absolument des autres thrombopénies essentielles.

+

+ . +

Compte tenu de ces réserves qui nous paraissent expliquer suffisamment les divergences que nous constatons plus haut, les observations certaines de thrombopénies familiales ou héréditaires sont extrêmement peu nombreuses.

HESS (44) et WITTS (105) auraient observé quelques cas familiaux de purpura thrombopénique. Nous n'avons pas pu retrouver leurs observations.

HIRSH et DAMESHEK (45) dans leur série de 89 cas, ont deux observations de thrombopénies familiales (le père et la fille dans un cas, le frère et la sœur dans l'autre). Dans les deux cas, l'évolution chronique des troubles les rend assez authentiques.

La statistique d'OTTAVIANI et coll. (67) fait état 8 fois de formes héréditaires ou familiales sur 50 observations présentées. On sait que cette statistique groupe dans le même cadre nosologique de "Maladie Thrombopénique" des formes aiguës et des formes chroniques, des formes idiopathiques et secondaires. Aussi bien retrouve-t-on dans les formes familiales présentées des antécédents de purpura aigu secondaire chez les parents de malades ayant une forme chronique idiopathique, et vice-versa. OTTAVIANI conclut lui-même :

" Ce caractère familial, s'il peut être considéré
" comme une preuve de l'importance des facteurs constitutionnels
" dans la genèse des thrombopénies, n'est pas suffisant pour
" prendre en considération une transmission héréditaire bien
" définie."

Ainsi, au caractère héréditaire vrai, comparable à l'hérédité de l'hémophilie, se substitue pour certains la notion de caractère constitutionnel - concept beaucoup plus vague, difficile à définir, et fondé beaucoup plus sur des impressions que sur des faits précis. Ce manque de fondements solides amène d'ailleurs de nombreux médecins à refuser même un facteur constitutionnel dans toute une catégorie de thrombopénies. MAURIC, DREYFUS et collaborateurs (59) écrivent en 1948 :

" Certes, il est admis qu'une affection constitutionnelle peut demeurer latente jusqu'à l'âge adulte, et qu'elle
" est susceptible de ne se manifester qu'à intervalles éloignés
" au gré de circonstances favorisant variées...; mais un témoin
" moins permanent de la maladie doit persister pour que la tare
" constitutionnelle puisse être admise. C'est là, en effet, que
" réside le critère essentiel dans les cas discutables, lorsque
" ni le caractère familial, ni la survenue dans l'enfance, ni
" la répétition du purpura à longueur d'année ne sont observés.
" Seule, alors, la permanence d'une thrombopénie retrouvée à
" plusieurs mois, à plusieurs années de distance, autorise à
" penser à l'hémopathie constitutionnelle".

Nous voudrions ajouter un dernier argument qui s'inscrit à l'encontre du caractère héréditaire - et même peut-être du caractère constitutionnel des thrombopénies. Il est tiré de l'observation des purpuras thrombopéniques du nouveau-né. Les enfants de mères thrombopéniques présentent, de temps en temps, à la naissance, un purpura du même type que celui de leur mère. Or, sauf lorsque l'intensité même du syndrome hémorragique du nouveau-né entraîne rapidement la mort,

il est habituel de voir guérir définitivement le purpura de l'enfant, alors que celui de la mère continue d'évoluer. Nous avons personnellement observé un cas tout à fait démonstratif à cet égard (Ob.16).

Nous voyons dans cette particularité évolutive du purpura du nouveau-né - dont le mécanisme est d'ailleurs tout à fait spécial - un argument très fort contre le caractère constitutionnel de la maladie

- DISCUSSION -

Les conclusions ne peuvent être que provisoires. Les changements survenus dans notre conception des maladies hémorragiques les progrès espérés ne permettent qu'une appréciation prudente des données actuelles.

① Les thrombopénies héréditaires et familiales existent peut-être. Elles sont tout à fait exceptionnelles. Leurs liens avec les thrombopathies devront être précisés.

② Le rôle d'une prédisposition familiale générale est possible. Cette hypothèse, qui inspira, en somme, la notion d'hémogénie, a été récemment rajeunie et défendue par OTTAVIANI, qui imagine une débilité mésenchymateuse constitutionnelle thromboocytaire ou extra-thrombocytaire.

③ Dans l'état actuel, et avec les procédés d'exploration dont nous disposons, les thrombopénies ne sont, en règle générale ni familiales ni constitutionnelles. Lorsqu'on s'efforce d'établir cliniquement le diagnostic d'une maladie hémorragique, la notion familiale témoigne en principe contre la thrombopénie.

AGE de DEBUT

L'âge auquel débute une thrombopénie, lorsque les troubles hémorragiques sont minimes - ce qui est souvent le cas -, lorsque l'évolution est subaiguë ou chronique d'emblée -, est presque toujours assez difficile à déterminer. Lorsque le début apparent se fait au moment de la puberté - ou plus tard, quelle valeur convient-il d'accorder à quelques épistaxis de l'enfance, voire à des ecchymoses qu'un interrogatoire insistant retrouve seul dans le

souvenir des malades ou de l'entourage, et qui n'ont jamais été contrôlés par le moindre examen hématologique ?

Ces réserves liminaires posées, un fait est bien établi : la grande majorité des thrombopénies est observée avant l'âge de 20 ans - et même avant la puberté.

Sur ce point, tous les médecins sont d'accord.

Nous avons rapproché dans le Tableau 2 quatre statistiques qui le montrent nettement.

① La statistique de WINTROBE (103) est peut-être faussée par le fait qu'elle concerne ce que l'auteur appelle des "purpuras hémorragiques" - au nombre desquels ne figurent sans doute pas que des thrombopénies. Rappelons, néanmoins, que, pour cet auteur, les termes de purpura hémorragique et de purpura thrombopénique sont synonymes (104) - 64,3 % de ses cas surviennent néanmoins avant l'âge de 20 ans.

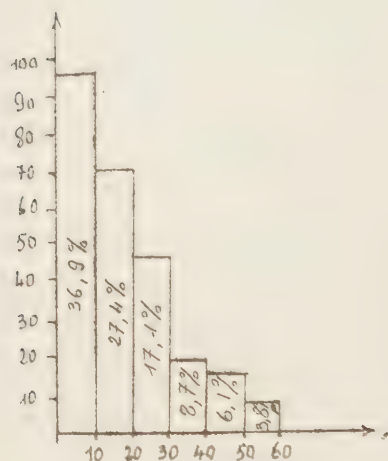
② La statistique de HIRSCH et DAMESHEK (45) comporte 52 cas de Thrombopénies chroniques idiopathiques à stigmates permanents. Le caractère de précocité du début est aussi net : 62,7 % des cas avant 20 ans.

③ La statistique d'OTTAVIANI, DETTORI et MANAI (67) porte sur 50 cas de thrombopénies dont 15 au moins sont manifestement "secondaires". Si on ne retient que les formes idiopathiques, soit 33 cas, le début se fait avant 20 ans dans 25 cas (75 % des cas). Ce résultat a d'autant plus de valeur que presque tous les malades étudiés par les auteurs italiens sont des adultes.

④ Notre statistique personnelle porte sur 50 cas de thrombopénies (32 permanentes - 15 transitoires - 3 de type indéterminé faute d'observation suffisante ou de recul) - Le début avant 20 ans est survenu dans 80 % des cas (40 cas). Cette proportion particulièrement élevée s'explique sans doute par le recrutement particulier du service et de la consultation où nous avons recueilli les observations (Hôpital d'enfants : ENFANTS MALADES - HEROLD). C'est peut-être aussi pour cette raison que nous avons trouvé la même fréquence de début avant 20 ans pour les formes "chroniques" et les formes "aigües" (Tableau 3).

Sur ce point particulier, en effet, notre statistique est en désaccord avec l'opinion généralement reçue. Sans produire de chiffres très précis, les différents auteurs s'accordent à reconnaître que les formes "aigües" se voient plus volontiers à tout âge que les formes chroniques.

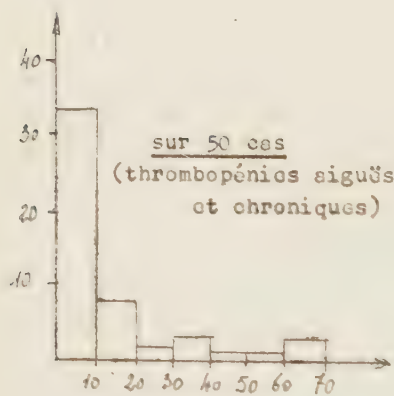
T A B L E A U 2



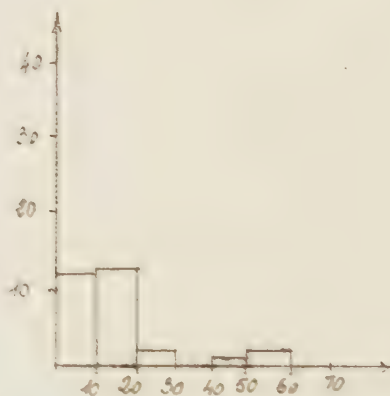
Influence de l'âge sur le purpura hémorragique, dans les 271 cas de la statistique de Wintrobe et Coll.



Age de début dans les 52 cas de thrombopénies chroniques de la statistique de Hirsch et Deneshek.



Statistique personnelle

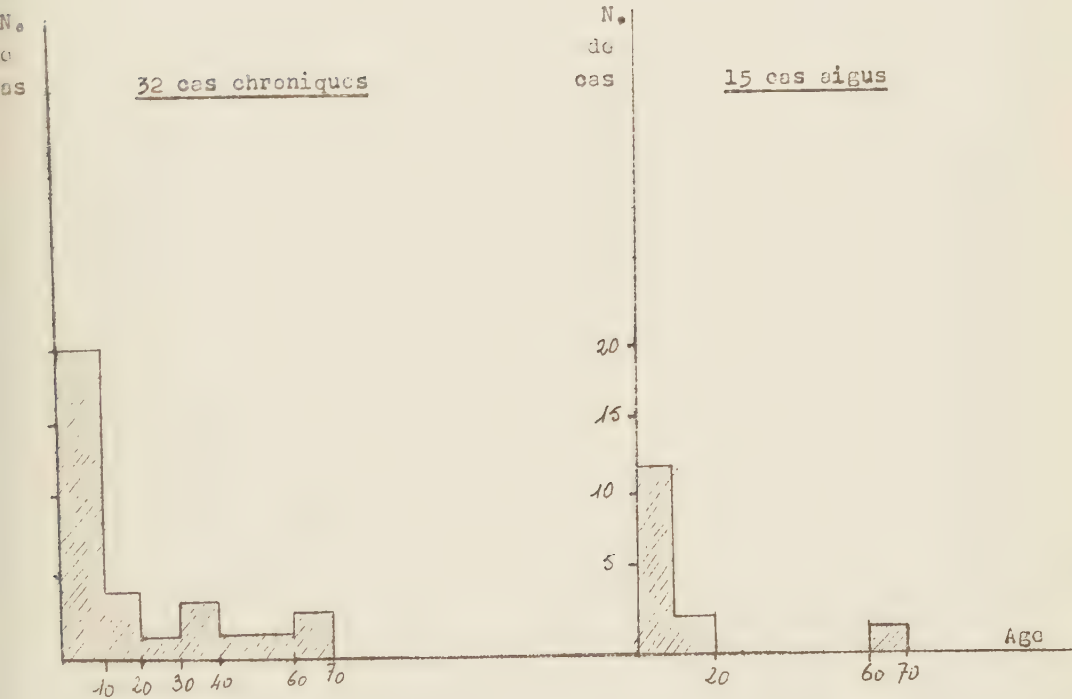


Age de début dans les 53 cas de thrombopénies idiopathiques de la statistique de Ottaviani.

T A B L E A U 3

Age de début des thrombopénies

Comparaison entre les formes aiguës et les formes chroniques (sur 47 cas)



T A B L E A U 4

AGE DE DEBUT DES THROMBOPENIES :

Répartition par année des 40 cas survenus avant 20 ans

- De la naissance à 1 an :	1 cas
à 1 an :	2 cas
2 ans :	5 cas
3 ans :	2 cas
4 ans :	8 cas
5 ans :	4 cas
6 ans :	3 cas
7 ans :	2 cas
8 ans :	4 cas
9 ans :	1 cas
10 ans :	1 cas
11 ans :	2 cas
12 ans :	0
13 ans :	1 cas
14 ans :	0
15 ans :	2 cas
16 ans :	0
17 ans :	0
18 ans :	1
19 ans :	1 cas
20 ans :	0
TOTAL :	40 cas

Ce tableau fait apparaître une prédominance nette dans la première décennie.

+

+ +

La lecture des statistiques de DAMESHEK, d'OTTAVIANI et de la nôtre fait apparaître un deuxième fait :

Il existe certainement une recrudescence de fréquence des thrombopénies à l'âge de la ménopause, entre 45 et 55 ans. Cette recrudescence suggère d'emblée l'importance des perturbations hormonales dans la détermination des thrombopénies.

Certains auteurs ont voulu isoler ces thrombopénies de la ménopause à cause des difficultés de classification qu'elles soulèvent. Il nous a semblé qu'elles sont probablement de nature diverse. Certaines ne sont que l'expression tardive d'une thrombopénie chronique discrète, jusque là passée inaperçue. L'interrogatoire retrouve seulement quelques ménorragies, quelques rares épistaxis - qui n'avaient pas attiré l'attention. D'autres sont des thrombopénies aiguës. Mais, comme à l'âge de la ménopause, les formes chroniques ont souvent tendance à s'affaiblir, voire à guérir spontanément, l'évolution est souvent la même.

+

+ +

Le seul cas que nous ayons observé avant l'âge de 1 an, est un purpura congénital (Obs.16). Quinze jours avant son accouchement, la mère, jusque là indemne de toutes manifestations hémorragiques, avait eu une thrombopénie. Celle-ci a persisté après l'accouchement, pendant les neuf mois qu'a duré notre observation. Le purpura de l'enfant a guéri spontanément et complètement en deux semaines. Il semble que ce soit la règle lorsque la gravité du syndrome hémorragique n'entraîne pas rapidement la mort (MAC ALLENEY et KRISTAN - 57). Cette évolution favorable des purpurs thrombopéniques du nouveau-né est un argument supplémentaire en faveur du caractère non héréditaire de l'affection - sur lequel nous avons déjà insisté.

A la guérison habituelle des thrombopénies congénitales qui prennent ainsi un caractère aigu, il faut opposer l'évolution différente des thrombopénies du nourrisson qui peuvent être chroniques. (STROM - 93).

S E X E

Pendant longtemps, la fréquence plus grande des thrombopénies dans le sexe féminin (que P.E.WEIL n'avait pas signalée dans son premier travail (98) ne fut pas discutée. Nous avons déjà souligné l'opposition admise par les médecins entre l'hémogénie maladie des filles, et l'hémophilie, maladie des garçons.

Cette symétrie, pour harmonieuse qu'elle soit, est fausse. L'intégration à l'hémogénie de la fragilité capillaire constitutionnelle, isolée depuis par J.P.SOULIER, et qui est un état non thrombopénique presque uniquement féminin, a contribué à forger l'erreur. La méconnaissance, jusqu'à une date fort récente, des thrombopénies aiguës, a contribué à l'entretenir.

L'examen des statistiques concernant les seules thrombopénies montre trois faits :

① Les Thrombopénies aiguës ou transitoires sont d'une fréquence égale dans les deux sexes. Cette notion est actuellement reconnue et admise par tous les auteurs et toutes les statistiques sont concordantes (Tableau 5).

② Les Thrombopénies chroniques sont plus fréquentes dans le sexe féminin, mais la différence de fréquence est modérée. Les formes masculines des thrombopénies chroniques sont loin d'être rares. Les observations publiées par M.ODET (64) dans sa thèse concernent en majorité des hommes.

Globalement, et ici encore les statistiques concordent, on compte en moyenne trois cas masculins pour cinq cas féminins. Cette prédominance modérée exclut une transmission liée au sexe aussi précise que celle qui régit la répartition de l'hémophilie. Elle suggère beaucoup plutôt un facteur hormonal favorisant.

③ L'importance de ce facteur hormonal est encore prouvée par le fait que la différence de fréquence entre les deux sexes est fonction de l'âge (Tableau 5).

Les thrombopénies chroniques, quand elles se manifestent avant 10 ans (c'est-à-dire, probablement, avant l'âge de la puberté) touchent également les deux sexes. Quand elles débutent plus tard, la plus grande fréquence féminine apparaît. En outre, ce sont alors les périodes des grandes perturbations hormonales (puberté, -

TABLEAU 5

<u>STATISTIQUES</u>	<u>FORME</u>	<u>AGE DE DEBUT</u>			
		<u>Avant 10 ans</u>		<u>Après 10 ans</u>	
		♂	♀	♂	♀
<u>DAMESHEK</u>	f.aigues	-	-	-	-
	f.Chroniques	8	7	11	25
<u>OTTAVIANI</u>	f.aigues idiopathiques	-	3	4	2
	f.chroniques	4	4	3	16
<u>Statistique personnelle</u>	f. aigües	5	6	2	2
	f. chroniques	9	10	0	13
	TOTAL des FORMES CHRONIQUES :	21	21	14	54

grossesses - ménopause) qui sont les dates d'apparition les plus fréquentes des thrombopénies.

HIRSCH et DAMESHEK (45), les premiers, signalèrent cette répartition différentes des thrombopénies entre les deux sexes suivant l'âge de début. Comme aux auteurs américains, il nous paraît "improbable que le début fréquent de la maladie chez les filles à la deuxième décennie de la vie soit complètement expliqué par le fait que l'apparition des règles attire alors l'attention du médecin."

Notre statistique personnelle confirme cette importante notion. Sur les 47 cas dont le caractère aigu ou chronique est nettement défini, nous avons observé la répartition suivante (Tableau 5) :

- 15 formes aiguës - Sur les 11 cas survenus avant 10 ans, 5 garçons et 6 filles. Après 10 ans, 2 garçons et 2 filles.
- 32 formes chroniques - Sur les 19 cas survenus avant 10 ans, 9 garçons et 10 filles. Après 10 ans, aucun garçon et 13 filles ou femmes.

+
+ +

En résumé, il ressort de cette analyse que :

- ① - Aiguës ou Chroniques, les thrombopénies se voient dans les deux sexes.
- ② - Avant la puberté, les thrombopénies - aiguës ou chroniques - atteignent indifféremment garçons et filles.
- ③ - Après la puberté, les formes aiguës continuent à atteindre indifféremment hommes et femmes. Les formes chroniques atteignent surtout les femmes.

Ceci suggère un mécanisme pathogénique différent dans les formes aiguës et dans les formes chroniques. Nous y reviendrons.

	♀	♂
<u>Thrombopénies aiguës</u>	Fréquence égale	
<u>Thrombopénies chroniques avant 10 ans</u>	Fréquence égale	
<u>Thrombopénies chroniques après 10 ans</u>	60 %	40 %

T A B L E A U 5 b i s

AUTRES CONDITIONS ETIOLOGIQUES

Les Thrombopénies idiopathiques sont, par définition, celles dont la cause échappe, dans l'état actuel de nos possibilités d'investigation. On ne s'étonne donc pas de voir l'enquête étiologique demeurer vaine.

Dans la très grande majorité des cas, aucune infection, aucune intoxication, aucune allergie, aucune carence n'est retrouvée dans le passé proche ou lointain des sujets atteints de thrombopénie chronique. Ces facteurs se retrouvent peut-être plus facilement dans les antécédents des formes aiguës. Les auteurs américains ont insisté sur ce point. HIRSCH et DAMESHEK (45) écrivent cependant que dans plus de la moitié des cas aigus, aucune étiologie plausible ne peut être découverte.

CARACTERE SAISONNIER

Il est possible que les thrombopénies aient un caractère saisonnier. Dans les 31 observations où la date exacte des premiers troubles a pu être précisée, on remarque que 23 fois le début s'est fait au cours du premier semestre de l'année - et souvent au printemps.

Nous n'avons pas trouvé de différence sur ce point entre les formes aiguës et les formes chroniques.

	<u>A.</u>	<u>C.</u>
JANVIER	3	2
FEVRIER	-	2
MARS	2	2
AVRIL	1	-
MAI	4	3
JUIN	1	3
	11	12
	23	

	<u>A.</u>	<u>C.</u>
JUILLET	-	1
AOUT	1	-
SEPTEMBRE	-	1
OCTOBRE	1	2
NOVEMBRE	-	1
DECEMBRE	1	-
	3	5
	8	

Notons encore que la race noire serait moins souvent atteinte. Les conditions générales de vie ne nous ont paru jouer aucun rôle.

LE ROLE DES OESTROGENES

Nous avons déjà insisté sur le rôle probable joué par certaines substances hormonales - et particulièrement les oestrogènes. La majorité des cas féminins observés après 10 ans se groupent d'ailleurs avec prédilection aux deux âges où les perturbations hormonales sont le plus importante : puberté et ménopause (DREYFUS et SOULIER 28). Nous avons souligné l'augmentation de fréquence des cas féminins après l'âge de 10 ans,

Des observations, presque expérimentales, ont été publiées, où l'administration d'oestrogènes dans un but thérapeutique ont déterminé l'apparition de thrombopénies (20, 56, 97).

Il est d'ailleurs possible que l'influence hormonale puisse jouer dans les deux sens. Dans l'une de nos observations, nous avons vu une thrombopénie permanente, idiopathique en apparence, guérie brusquement mais transitoirement à l'apparition des premières règles (Obs.15)

De nombreux auteurs ont signalé des faits analogues (CHEVALIER et UMDENSTOCK (20) - WATSON, SCHULTZ et WIKOFF (97) - Jean BERNARD (8).

Certains auteurs affirment même qu'il existe une variation physiologique du chiffre des plaquettes sanguines chez la femme au cours du cycle menstruel. On observerait, en particulier, une élévation marquée de ce chiffre au moment de l'ovulation (68)

2.- ETUDE CRITIQUE des DONNEES CLINIQUES

A.- Données extraites de la littérature

a.- SEMEIOLOGIE DES THROMBOPENIES

RAPPEL CLINIQUE

Il n'y a rien à modifier aux nombreuses descriptions cliniques des Thrombopénies.

- Les hémorragies cutanées déterminent un purpura dont le caractère pétéchial et ecchymotique est d'emblée évocateur de Thrombopénie. Ce purpura est quasi-constant : on parle indifféremment de Thrombopénie et de Purpura thrombopénique. Il représente le trouble hémorragique minimum.

Toutes les autres hémorragies, muqueuses ou viscérales, de petite, de moyenne ou de grande abondance, peuvent s'y adjoindre au cours des poussées et réaliser des tableaux variés, allant jusqu'au grand syndrome hémorragique préoccupant par son importance plus que par son étiologie. Les plus fréquentes de ces hémorragies sont les épistaxis et les gingivorragies, les ménorragies. Les plus graves sont les hémorragies cérébro-méningées.

L'examen clinique, en dehors des hémorragies et de la pâleur qu'elles entraînent, est habituellement parfaitement négatif.

HEMATOLOGIE

Les désordres sanguins ont été également parfaitement analysés :

- le temps de saignement est augmenté, de façon importante ou modérée. J. ROSKAM (78) a insisté depuis longtemps sur le caractère arythmique de ce saignement - et sur le fait que sa durée est parfois variable suivant la région incisée. Les variations du temps de saignement suivent grossièrement les poussées évolutives de la maladie.

- Le temps de coagulation n'est en principe pas modifié.

- Le caillot se rétracte mal ou pas du tout . Il s'émiette rapidement. On sait maintenant que ce fait est en rapport avec la thrombopénie.

- La thrombopénie est nette, Dans certains cas, les plaquettes sont si rares qu'elles deviennent incomptables. Les chiffres habituels sont compris entre 20 et 50.000 plaquettes par mm³.

- La fragilité vasculaire est mise en évidence par le signe du lacet ou l'épreuve de la ventouse qui permet dans une certaine mesure de chiffrer cette fragilité, les conditions de recherche étant plus facilement comparables d'une épreuve à l'autre.

- Les mégacaryocytes sont en nombre normal, ou modérément augmentés .

b.- EVOLUTION des THROMBOPENIES AIGUES et THROMBOPENIES CHRONIQUES

- DIFFICULTE de CLASSIFICATION

La description des troubles cliniques des Thrombopénies ne soulève aucun problème. Il n'en est pas de même de leur aspect évolutif. C'est pourtant par leur caractère évolutif que se définissent avant tout ces affections.

Les observateurs actuels s'accordent à séparer nettement thrombopénies aiguës des thrombopénies chroniques. Mais les statistiques qu'ils publient sont si différentes qu'il est bien probable qu'elles n'utilisent pas les mêmes critères de définition.

J. ROSKAM (79) écrit encore en 1949 :

" Les formes aiguës, faites d'une poussée unique
" et brèves, paraissent, si tant est qu'elles existent,
" des plus rares."

Les auteurs américains ne sont pas de cet avis.

ROSENTHAL (76) trouve 58 cas de purpuras aigus spontanément guéris lors de leur première poussée, - sur 153 cas de purpuras thrombopéniques observés en 10 ans, de 1926 à 1936, soit 35 %. Il est vrai que cette statistique globale comprend des purpuras secondaires.

WINTROBE (103) relève 14 cas aigus sur 62 cas de "purpura hémorragique" avec recul de 4 ans, soit 22 % environ. (Notons que pour cet auteur le terme de purpura hémorragique est synonyme de purpura thrombopénique).

DAMESHEK (45), sur 89 cas, trouve 26 formes aigues, 55 chroniques et 8 inclassées.

CLINT et DIAMOND (21) publient une statistique groupant 38 cas aigus et 55 cas chroniques.

+

+ +

Ainsi, suivant les auteurs, la fréquence des formes aigues de thrombopénie va de 0 à 40 %. Une telle différence d'appréciation ne peut venir, à notre avis, que d'une différence de définition.

Il nous semble qu'on doive entendre par formes aigues celles dont l'évolution, quels que soient les accidents qui la marquent, se fait vers une guérison complète, clinique et hématologique.

A l'opposé, la chronicité est le mode évolutif qui comporte la permanence pendant un temps indéfini des troubles cliniques ou seulement hématologiques.

Il nous semble que c'est pour avoir tenté une classification trop exclusivement clinique - et avoir méconnu l'existence des thrombopénies infra-cliniques que de nombreux médecins français ont, jusqu'à maintenant, nié l'existence même des thrombopénies aigues.

HIRSCH et DAMESHEK, dans un remarquable travail (45) se sont fait les pionniers d'une séparation absolue entre les deux groupes. Leur description est la suivante :

Les Thrombopénies aigues sont caractérisées par une survenue brutale, une évolution courte, peu de mortalité. Le chiffre des plaquettes revient à la normale peu de mois après le début des troubles. Le purpura est habituellement frano. Le début de la maladie est assez souvent précédé d'une affection bactérienne; elle pourrait représenter, dans ces cas, une complication du développement de l'immunité. Dans quelques cas, l'état thrombopénique paraît être une manifestation d'une réaction allergique contre un allergène chimique, médicamenteux ou autre. Dans la moitié des cas, cependant, aucune étiologie possible ne peut être retrouvée.

TABLEAU 6 (HIRSCH et DAMESKEK)

CARACTERES DIFFERENTIELS ENTRE THROMBOPENIES AIGUES ET CHRONIQUES

♀ / ♂	AIGUES	CHRONIQUES
SYMPTOMES	Purpura	"Désordres hémorragiques"
Histoire partie de bleus ou d'autres formes de saignement anormal	Aucune	Presque toujours
Signes Physiques	Un rash cutané peut s'ajouter au purpura	Rate palpable dans 10 % des cas
Facteurs étiologiques	Médicaments ? Infection ?	?
Sang et Moëlle : lymphocytose et éosinophilie	Communes	Rares
Evolution	Guérison spontanée en 4 mois maximum	Guérison clinique possible mais chiffre de plaquettes toujours aux environs de la $\frac{1}{2}$ de la normale.
Rechutes	Pas spontanément	Exacerbations spontanées
Histoire familiale de bleus faciles	15 %	25 %
Thrombopénie familiale	Non	? Occasionnelle
Traitement	- Expectative - Splenectomie de valeur incertaine	Seule, la splenectomie offre une chance curative et elle est efficace dans les $\frac{2}{3}$ des cas

Les Thrombopénies aiguës ne sont pas familiales et sont sans prédilection pour un sexe.

Les récidives sont apparemment rares. Entre ces épisodes, les sujets sont sans symptômes et ont un chiffre de plaquettes normal.

Dans la Thrombopénie chronique, et toujours selon les auteurs américains, le début est habituellement insidieux. Une fois établie, la maladie est probablement de nature permanente, quoique des rémissions cliniques soient la règle. Pendant celles-ci, la thrombopénie significative persiste et, habituellement, les sujets continuent à présenter des signes hémorragiques atténués. Un saignement local, comme des ménorragies ou des épistaxis sont les plus fréquents symptômes. La splenectomie abolit toutes les manifestations de la maladie et peut être considérée comme curatrice dans à peu près les deux tiers des cas.

+

+ +

Le Diagnostic différentiel entre formes aiguës et chroniques paraît bien l'essentiel devant une thrombopénie, puisqu'il est indispensable pour décider d'un traitement correct : le problème de la splenectomie domine le débat : elle peut être salvatrice en cas de maladie chronique - elle est certainement inutile en cas de maladie aiguë.

Or, malgré les arguments différentiels proposés, et qui sont réunis dans le tableau 6 - le problème reste souvent difficile. Dans la liste des critères proposés, il faut remarquer, avec HIRSCH et DAMESHEK, qu'aucun n'est infaillible. Tous peuvent être discutés et controversés. "Même si on prend tout en considération, on ne peut imaginer une règle simple pour distinguer les types aigus et chroniques."

Tel est, schématiquement résumé, l'état actuel de la description clinique, hématologique et de l'évolution des thrombopénies.

Nous avons cherché, sans préjugés nosologiques, à analyser de nouveau ce tableau clinique des thrombopénies à la lumière de nos 50 observations récentes. Nous reprenâmes, pour cette analyse, le même plan d'exposition - et nous donnons en conclusion notre opinion sur la classification des thrombopénies idiopathiques.

B.- Etude olinique, hématologique et évolutive de 50 Observations personnelles

a.- SEMIOLOGIE :

LES ACCIDENTS CLINIQUES

Nos observations confirment les données classiques :

Le syndrome hémorragique peut être limité à un purpura ecchymotique et petechial. Diverses hémorragies d'importance et de durée variable y sont parfois associées. Les plus fréquentes sont les épistaxis et les gingivorragies. Mais on peut observer également toutes les variantes des hémorragies viscérales et séreuses (hémoptysies, hématuries, hématuries, hématomes spontanés, hémorragies cérébro-méningées).

Ces troubles hémorragiques surviennent en véritables poussées, plus ou moins intenses, plus ou moins prolongées. Entre ces poussées évolutives, qu'elles aient été courtes, (quelques jours) ou prolongées (des semaines et des mois) - qu'elles aient été dramatiques ou d'intensité moyenne -, un état hémorragique peut persister, sur un mode mineur (ecchymoses au moindre choc - pétéchiés répétés). Mais la guérison clinique complète est possible et fréquente. Cette guérison n'exclut pas la possibilité de rechutes qui peuvent être ou non comparables aux poussées précédentes, en qualité et en intensité. Ces rechutes peuvent être rapprochées ou espacées (des mois, des années). Aucun élément clinique ne permet devant un cas particulier de préjuger de l'évolution ultérieure. Une première période hémorragique grave et régressive peut rester isolée. Si des rechutes surviennent, elles peuvent être bénignes. Aucune progressivité ne peut être notée, et ce fait est important lorsqu'il s'agit de discuter les indications d'une éventuelle splenectomie.

En schématisant les données cliniques, que nous venons de définir, on peut admettre que la symptomatologie des thrombopénies idiopathiques revêt trois formes :

- (1) Permanente, émaillée ou non de poussées évolutives;
- (2) Intermittente : formes récidivantes à des intervalles allant de quelques jours à plusieurs années avec guérison clinique complète entre les poussées;

- ③ Réduite à un épisode unique suivi d'une guérison complète et définitive.

Les tableaux publiés par WINTROBE (103) illustrent parfaitement les diverses possibilités évolutives. Nos observations personnelles corroborent ces faits. Nous avons retrouvé la même variabilité imprévisible dans l'évolution clinique des troubles.

Nous pensons cependant qu'une évolution aiguë (c'est-à-dire suivie de guérison complète et définitive) peut être espérée dans trois cas :

- 1.- Quand la thrombopénie apparaît après une infection focale;
- 2.- Quand elle s'accompagne d'un "rash" de type urticaire;
- 3.- Quand l'épisode initial est très bref.

Ces formes provisoirement rangées parmi les thrombopénies idiopathiques en raison de la négativité de l'enquête étiologique, sont probablement des formes secondaires.

LES DESORDRES DE L'HEMOSTASE

Nous avons vu qu'ils sont bien connus et parfaitement décrits par tous les auteurs depuis longtemps. Mais les observations et les travaux publiés sur les thrombopénies n'ont peut-être pas suffisamment étudié les troubles de l'hémostase en dehors des poussées cliniques.

HIRSCH et DAMESHEK écrivent à ce sujet (45) :

" L'étude de larges séries avec numération des plaquettes pendant la période de rémission n'a pas été publiée "

Et c'est en se fondant sur les signes hématologiques uniquement qu'ils distinguent des formes aiguës et des formes chroniques.

Il est certain que les troubles de l'hémostase sont grossièrement parallèles aux troubles cliniques qu'ils conditionnent. Mais ils peuvent les précéder et leur survivre surtout lorsqu'ils sont discrets. Ils sont donc un peu moins variables que les signes cliniques. Cette remarque est illustrée par plusieurs de nos observations (10, 13, 14, 24, 25)

C'est la permanence ou la disparition des troubles de l'hémostase qui permet de distinguer des formes caïgños, intermittentes et véritablement chroniques

Les troubles sont très identiques à eux-mêmes d'une poussée à l'autre, et d'un malade à l'autre. L'abaissement du chiffre des plaquettes, est en règle proportionnel à la diminution du temps de "consommation de prothrombine". Le temps de saignement est allongé de façon variable. La résistance capillaire, appréciée par l'épreuve de la ventouse, est, elle aussi, sensiblement parallèle au chiffre des plaquettes.

Dans quelques observations, apparemment très particulières, les troubles de l'hémostase persistent malgré un chiffre de plaquettes redevenu normal. Il s'agit probablement de troubles fonctionnels, de thrombopathies résiduelles. Soit que la thrombopénie soit survenue chez un thrombopathique ancien, soit que la thrombopathie résulte de la maladie thrombopénique. Il n'est pas interdit de penser que seule l'imperfection des méthodes d'exploration de l'hémostase nous empêche dans tous ces cas de mettre en évidence la persistance d'une thrombopathie minime.

En résumé, nous pensons que le stigmate hématologique majeur est la thrombopénie. Certains auteurs (ROSKAM) ont insisté sur l'aspect "vasculaire" de la maladie. Il est probable en effet que le point d'application du mécanisme qui crée la maladie est multiple - , à la fois vasculaire et plaquettaire. En fait, il semble admis par tous les auteurs que c'est l'altération plaquettaire qui domine le tableau. C'est en tous cas elle qui reflète le mieux l'allure évolutive de la maladie.

Et c'est à juste titre que ce symptôme sert à désigner la maladie.

LES AUTRES ANOMALIES SANGUINES OU MEDULLAIRES

- L'EOSINOPHILIE sanguine ou médullaire a été donnée par de nombreux auteurs comme un symptôme fréquent des thrombopénies aigües, surtout chez les enfants. Elle représenterait, dans ces cas, la traduction hématologique de la réponse de l'organisme à l'agression causale. A ce titre, elle a été considérée comme un élément de différenciation entre les formes "aigües" et les formes "chroniques".

Nous n'avons jamais eu l'occasion de constater d'éosinophilie médullaire notable. Les éosinophilies sanguines observées ont tous été modérées n'excédant que dans un seul cas 10 éosinophiles pour 100 leucocytes (Obs. 45). Ces éosinophilies n'ont jamais été permanentes. Elles disparaissent souvent d'un examen à l'autre. Elles nous ont paru plus nettes au décours des poussées évolutives que pendant celles-ci. Dans deux de nos observations, en effet, une éosinophilie transitoire a coïncidé avec l'accroissement du nombre des plaquettes.

- LA LYMPHOCYTOSE, attribuée également aux formes aiguës au même titre et de la même manière que l'éosinophilie, ne nous a jamais paru nette dans nos observations.

- Les MEGACARYOCYTES de la moëlle osseuse sont en nombre presque toujours normal ou augmenté. Il est indispensable, pour ne pas affirmer à tort une mégacaryocytopénie, d'examiner la totalité des lames et de faire le pourcentage sur 25 ou 50,000 éléments nucléés. Insistons sur l'insuffisance notoire des myélogrammes fournis par de nombreux laboratoires et dont les formules ont été établis en comptant 100 éléments.

La formule mégacaryocytaire est remarquable par la relative abondance des formes jeunes (mégacaryoblastes). Ce qui frappe, surtout, c'est l'absence constante, dans les formes aiguës comme dans les formes chroniques, de mégacaryocytes en formation plaquettaire. Ce fait, signalé par de nombreux auteurs (23, 28, 71) a été vérifié dans toutes nos observations où la moëlle a été étudiée.

Dans deux cas (Obs. 13 et 31), nous avons observé une diminution des mégacaryocytes. Un de ces malades (Obs. 31) a été splenectomisé. L'échec a été total : Ces cas avec aplasie mégacaryocytaire sont peut-être à séparer des thrombopénies idiopathiques habituelles, - qu'il s'agisse d'une absence congénitale de mégacaryocytes ou du début, localisé à la seule lignée mégacaryocytaire, d'une aplasie médullaire qui se complètera par la suite. Ceci expliquerait l'échec de la splenectomie en pareil cas.

Les autres éléments de la moëlle osseuse sont normaux dans les thrombopénies idiopathiques.

Parallèlement à cette absence de formation plaquettaire par la moëlle osseuse, les thrombocytes du sang circulant sont pratiquement toujours anormaux. Nous avons constamment retrouvé les anomalies déjà signalées par HAYEM (43) dans ses premières observations, bien étudiées depuis. Ces anomalies consistent le plus souvent en une mégathrombocytose. Les plaquettes sont isolées, parfois groupées par deux. Elles sont augmentées de taille, volontiers allongées. Leurs affinités tinctoriales nous ont paru peu modifiées. Certains auteurs ont fait de ce caractère morphologique une caractéristique des formes chroniques (STEFANINI et DAMESHEK 89). Nous ne pouvons confirmer leurs constatations. Bien au contraire, nous avons été frappés par la parfaite ressemblance morphologique des plaquettes dans des formes d'évolution si différente qu'elles faisaient penser cliniquement à des affections de nature différente.

Ainsi, les plaquettes sont non seulement diminuées en nombre, mais aussi altérées morphologiquement. Cette altération morphologique recouvre une altération fonctionnelle. Nous avons déjà signalé l'existence d'une thrombopathie souvent associée à la thrombopénie - et pouvant persister à titre de séquelle au retour à la normale du chiffre des plaquettes.

Nous ne voulons pas entrer ici dans le détail des travaux effectués par de nombreux auteurs sur les différents facteurs plaquettaires actuellement identifiés et dont le déficit a été plus ou moins prouvé en cas de thrombopénie.

BOUNAMEAUX (14) a montré récemment que le déficit fonctionnel des plaquettes chez les thrombopéniques est rendu évident par l'étude de l'agglutinabilité et de l'adhésivité de ces éléments. L'hypoadhésivité des plaquettes, dont le mécanisme est inconnu, et que pouvait déjà suggérer le simple examen des lames de sang - est un phénomène constant.

b.- EVOLUTION des THROMBOPENIES :

LA GUERISON

Les premières descriptions insistent sur le caractère incertain des guérisons spontanées observées au cours des thrombopénies. Toutes les statistiques font état d'observations dans lesquelles de nouveaux accidents sont survenus plusieurs années après l'épisode initial. Dans l'intervalle, la santé a pu être parfaite, et tous les examens hématologiques normaux. C'est cette possibilité de nouveaux accidents qui faisait écrire à BENSAUDE et RIVET que l'on ne peut jamais considérer ces malades comme guéris (6).

- Dans l'ignorance où nous sommes du mécanisme ou des mécanismes pathologiques qui déterminent la thrombopénie, il nous paraît impossible de considérer les épisodes itératifs comme des rechutes plutôt que comme des récidives. Il nous paraît raisonnable d'admettre que la guérison est possible. Nous pensons qu'il faut entendre par là toute disparition des phénomènes pathologiques avec retour à la normale de tous les tests de l'hémostase et de l'examen hématologique (hémogramme et myélogramme). Bien entendu, le fait que les examens biologiques soient normaux n'a de valeur que dans les limites de sensibilité de ces examens. De nouvelles techniques d'exploration peuvent restreindre dans l'avenir le nombre des cas "biologiquement guéris".

Ainsi définie, la guérison peut survenir spontanément après un temps d'évolution qui peut aller de quelques jours à quelques années. Il ne nous a pas semblé que les thérapeutiques médicamenteuses essayées aient jamais eu de rôle certainement déterminant dans la survenue de cette guérison, qu'il s'agisse de thérapeutiques mineures ou de corticothérapie. Nous reviendrons au chapitre du Traitement sur l'effet de la corticothérapie dans les thrombopénies.

L'étude de nos observations nous a montré que - avec les réserves faites sur l'acception du terme "guérison" - on a d'autant plus de chances d'obtenir une guérison stable et définitive que l'épisode initial a été plus bref (moins d'un mois environ). Mais ceci n'est qu'une impression, que la brièveté de nos observations ne permet aucunement d'étayer avec certitude. En outre, ce sont les pédiatres qui observent les thrombopénies des enfants. Ce sont des hématologistes ou des médecins d'adultes qui voient les formes ou les récidives plus tardives. Ce changement de main rend vaine tout effort statistique sérieux.

LA CHRONICITE

Elle implique la permanence indéfinie des troubles - ou au moins leur persistance pendant une très longue durée. On n'ose pas séparer les formes qui seront permanentes pendant toute la durée d'observation - de celles qui guériront ou s'amélioreront après plusieurs années d'évolution. Cette éventualité est en effet possible. Plus qu'une guérison véritable, on observe parfois un affaiblissement progressif de la maladie, un "vieillissement" déjà signalé par P.E.WEIL et ISCH-WALL en particulier (99, 47, 48). Les troubles hémorragiques s'amendent sans disparaître jamais tout à fait. Un petit trouble de l'hémostase persiste.

LA MORT

La mort n'est pas rare. La crainte de cette évolution fatale domine toute l'histoire des thrombopénies. Elle est due aux hémorragies. Il s'agit rarement d'hémorragies profuses que les transfusions n'auraient compensées que transitoirement et incomplètement. Le plus souvent, la mort est le fait d'une hémorragie cérébro-méningée. Cette complication menace évidemment beaucoup plus les adultes, surtout âgés, chez lesquels le système vasculaire est souvent fragilisé par l'athérome. On sera ainsi conduit à proposer la splenectomie plus facilement et plus tôt chez l'adulte que chez l'enfant. Nous y reviendrons au chapitre du Traitement. La mort ne nous paraît pas plus à redouter à telle ou telle période de l'évolution. Elle peut survenir à tout moment, lors de la première poussée comme à l'une ou l'autre des poussées suivantes/ WINTROBE a publié à ce propos des observations significatives (103).

+

+ +

o.- CONCLUSION : ESSAI de CLASSIFICATION des THROMBOPENIES
dans l'ETAT ACTUEL des DONNEES CLINIQUES et EVOLUTIVES :

Il nous semble qu'une conclusion se dégage de l'étude critique que nous venons de faire.

Cette conclusion est la suivante :

L'allure clinique des troubles est contingente : elle ne représente que très imparfaitement le type évolutif de la maladie. Les résultats des examens répétés des fonctions hémostatiques ont une importance beaucoup plus grande. Cette évolution permet de distinguer :

- a.- des formes avec perturbations permanentes de l'hémostase;
- b.- des formes avec perturbations transitoires.

Dans chacun de ces deux groupes, l'allure clinique des troubles est assez variable.

On voit qu'en fin de compte, c'est essentiellement le recul qui permet de classer les thrombopénies dans l'un ou dans l'autre groupe avec une rigueur suffisante.

Ce facteur "durée" - joint au fait que le mécanisme exact de la thrombopénie est pratiquement toujours inconnu, explique qu'on doive faire preuve d'une grande prudence pour étiqueter une thrombopénie idiopathique.

D'ailleurs, l'existence de nombreuses formes de passage, ni tout à fait transitoires, ni longtemps permanentes, rendent floues les limites des deux grands groupes de thrombopénies définies plus haut. Aussi est-ce peut-être un peu arbitrairement que nous avons classé dans les thrombopénies permanentes les Observations 12 et 14 par exemple.

Très souvent, la classification est rendue aléatoire du fait de l'insuffisance des observations, et en particulier de l'insuffisance des examens hématologiques, tant en quantité qu'en qualité.

Le nombre de laboratoires dont les numérations de plaquettes sont valables est restreint, et les examens sont trop rarement pratiqués en particulier lorsque les troubles cliniques sont mineurs ou absents.

+

+ +

C'est - compte tenu des réserves que nous venons de faire - la classification suivante qui rend le meilleur compte des faits observés.

1.- THROMBOPENIES PERMANENTES

- avec signes cliniques permanents,
- avec signes cliniques intermittents.

2.- THROMBOPENIES TRANSITOIRES

- soit uniques (un seul épisode)
- soit à rechutes

1.- THROMBOPENIES PERMANENTES :

Ce syndrome est défini par l'existence, constatée à chaque examen, pendant des années, d'un trouble de l'hémostase, lié à la thrombopénie. Cette thrombopénie est isolée, c'est-à-dire qu'elle ne s'accompagne pas d'atteinte des autres lignées sanguines...

Cliniquement, elle se présente sous deux aspects :

a.- La forme avec manifestations cliniques permanentes

Celles-ci se limitent souvent à quelques ecchymoses accompagnées de petites poussées pétéchiales, à éléments rares; à quelques gingivorragies exteriorisées quotidiennement par le brossage des dents - à quelques épistaxis.

Chez la femme, les règles sont abondantes et prolongées. On ne peut tenir compte de ce fait que s'il n'existe aucune cause endocrinienne capable d'expliquer ces ménorragies, ou si la période menstruelle est l'occasion d'autres manifestations hémorragiques cutanées ou viscérales.

Sur ce fond permanent peuvent apparaître par moments, pour des raisons inconnues, et sans que le trouble de l'hémostase paraisse toujours aggravé, des accidents hémorragiques. Ils prennent le caractère habituel des grands états hémorragiques diffus, et peuvent être préoccupants par leur abondance, leur répétition ou leur localisation (hémorragie cérébro-méningée)

b.- Les formes avec manifestations cliniques intermittentes

Dans certains cas, seuls ces épisodes hémorragiques viennent traduire, de temps en temps, un trouble que des examens hématologiques faits dans l'intervalle, montrent pourtant permanent. Entre les périodes hémorragiques, l'examen clinique le plus soigneux ne met en évidence aucun signe, et les sujets mènent souvent une vie normale. Il s'agit de formes cliniquement à rechutes aiguës, mais hématologiquement chroniques.

Les raisons de l'expression clinique différente d'un trouble sanguin identique sont mal connues. Peut-être un trouble associé, par exemple vasculaire, explique-t-il la différence. La valeur fonctionnelle des plaquettes restantes est probablement inégale.

2.- THROMBOPENIES TRANSITOIRES :

Ici, la thrombopénie, révélée par des accidents hémorragiques importants ou modérés, guérit après quelques semaines.

Les tests de l'hémostase, parfois transitoirement dissociés au moment de la guérison, ne montrent en règle aucune anomalie entre les épisodes thrombopéniques.

L'épisode thrombopénique peut être unique. Il peut se répéter à intervalles plus ou moins éloignés, réalisant des formes intermittentes ou à rechutes. Il n'est pas sûr que ce groupe de thrombopénies intermittentes soit homogène. Dans certains cas, il paraît s'agir d'une série de maladies différentes, représentant chaque fois la réponse de l'organisme à un ou à divers agents extérieurs inconnus. Dans d'autres cas, les formes intermittentes sont les expressions répétées d'une maladie unique qui ne guérit qu'en apparence, peut-être parce que nos techniques actuelles ne savent pas reconnaître des stigmates permanents.

+

+ "

Cet essai de classement des thrombopénies est, répétons-le, uniquement clinique. Ne tenant aucun compte du mécanisme même de la thrombopénie, il doit être sujet à révision, lorsque ce mécanisme sera connu. L'accent est mis actuellement sur le caractère immunologique de certaines thrombopénies idiopathiques. L'état de l'immuno-hématologie ne permet pas d'introduire encore cette notion dans une classification. Mais avant d'aborder, toujours dans un esprit très clinique, le chapitre du traitement, nous voudrions tenter de résumer les notions immunologiques en matière de Thrombopénies.

DEUXIÈME PARTIE

ETAT ACTUEL

DES

RECHERCHES IMMUNOLOGIQUES

ETAT ACTUEL DES RECHERCHES IMMUNOLOGIQUES

On sait qu'il est classique d'opposer deux groupes d'anémies hémolytiques. Les unes relèvent d'un trouble intrinsèque des hématies : ce sont les anémies hémolytiques congénitales ou constitutionnelles. Les autres, acquises, sont secondaires à une intoxication, à une infection, à un conflit antigène-anticorps - , à un hypersplénisme.

Il était tentant de penser que les thrombopénies pouvaient, elles aussi, être primitives ou secondaires, et s'expliquer par les mêmes mécanismes.

On admet, par cette assimilation, l'existence de deux groupes de Thrombopénies :

- a.- Les unes seraient liées à un trouble intrinsèque des plaquettes - congénital ou acquis.
- b.- Les autres, liés à un trouble extrinsèque, pourraient relever de mécanismes variés : toxi-infectieux, immunologique, hypersplénisme.

Le parallèle est résumé dans le Tableau 7.

Si l'on se reporte à la clinique, trouve-t-on une preuve quelconque de l'individualité de ces différents groupes ?

1.- Existe-t-il des Thrombopénies congénitales, ou, à tout le moins, un trouble constitutionnel des plaquettes ? Nous avons déjà discuté cette question (page 8). Nous avons dit que, pour certains auteurs, (OTTAVIANI) une débilité mésenchymateuse constitutionnelle thrombocytaire ou extra-thrombocytaire doit être retenue à l'origine des thrombopénies idiopathiques. Notre opinion est différente. Nous ne pouvons certes exclure formellement cette hypothèse. Mais nous soutenons que, dans l'état actuel de nos modes

T A B L E A U 7

TABEAU COMPARATIF ENTRE LES ANEMIES HEMOLYTIQUES ET

LES PURPURAS THROMBOPENIQUES

	SYNDROMES HEMORRAGIQUES	ANEMIES HEMOLYTIQUES
<u>Trouble Intrinsèque</u> (érythrocytaire ou plaquettaire)	<u>Héréditaire</u> { P_0 thrombopénique congénital et Thrombopathies héréditaires <u>Acquis :</u> Thrombopathies acquises	<u>Héréditaire</u> { sphérocytaire méditerranéenne falciforme normocytaire, Hémoglobinurie nocturne paroxystique.
<u>Trouble Extrinsèque</u> (des hématies ou des plaquettes)	<u>Toxi-infectieux</u> - par iso-anticorps (?) - incompatibilité transfusionnelle - P_0T_0 du nouveau-né <u>Immunologique</u> - <u>par auto-anticorps</u> - idiopathique - aigu - chronique - <u>par auto-anticorps allergiques</u> - P_0T_0 médicamenteux Hypersplénisme.	<u>Toxi-infectieux</u> - <u>par iso-anticorps</u> - acc. de transfusion - mal hémolytique du nouveau-né <u>Immunologique</u> - <u>par auto-anticorps</u> - idiopathique - <u>symptomatique</u> Hypersplénisme.

(d'après STEFANINI et DAMESHEK, in DAUSSET, (25)

d'exploration, il est impossible d'en prouver le bien-fondé,

Entre les poussées évolutives, ou après guérison par splénectomie, nous n'avons pas de moyen de mettre en évidence une quelconque anomalie plaquettaire. S'il persiste un certain degré de thrombopathie, ce trouble fonctionnel est en général transitoire.

~ D'ailleurs, les thrombopénies ne semblent pas plus fréquentes au cours des thrombopathies (type GLANZMANN, type Jean BERNARD et SOULIER) - qu'en dehors de celles-ci.

2.- Il n'existe pas, à notre connaissance, d'observation prouvant l'existence de thrombopathies acquises et subsistant de façon permanente.

3.- Les thrombopénies secondaires d'origine toxi-infectieuse sont, par contre, bien connues. Le type en est réalisé par la Thrombopénie du Sédormid - parfaitement étudiée actuellement.

4.- Les thrombopénies par hypersplénisme sont hypothétiques si l'on entend par ce terme d'hypersplénisme une hyperactivité hormonale, myélo-freinatrice, ou une thrombocytolyse excessive. Si l'hypersplénisme est lié à la formation par la rate d'anticorps anti-plaquettes, nous retournons dans le groupe des thrombopénies "immunologiques" (1).

Il reste ainsi à vérifier cliniquement et expérimentalement l'existence de ces thrombopénies "immunologiques".

+

+ +

(1) - En fait, on peut penser que lorsqu'il existe une hypersplénisme, chacun des trois facteurs (myélo-freination, cytolyse exagérée, production d'anticorps) existe simultanément à un degré variable.

EXISTENCE D'ANTICORPS ANTI-PLAQUETTES

L'existence d'anticorps anti-plaquettaires est actuellement prouvée par de nombreuses observations.

Mais de grandes imprécisions persistent encore à ce sujet. Toujours par assimilation à ce qui se passe pour les hématies, il est permis d'envisager quatre groupes où viendront s'intégrer, au fur et à mesure du perfectionnement des techniques, les différents anticorps anti-plaquettaires.

- 1.- Les hétéro-anticorps - sans intérêt en clinique humaine, selon toute vraisemblance. Il s'agirait d'anticorps de type anti-Forsmann.
- 2.- Les iso-anticorps - Certains seraient communs aux globules rouges et aux plaquettes. L'expérience semble prouver en effet que les différents antigènes érythrocytaires - notamment ceux du groupe ABO - se retrouvent au niveau des plaquettes à un moindre degré.
D'autres seraient propres aux plaquettes. Ils reposent sur l'hypothèse - actuellement non vérifiée - de l'existence de groupes sanguins plaquettaires.
- 3.- Les anticorps allergiques des thrombopénies d'origine toxique ou médicamenteuse sont bien connus depuis ACKROYD. Nous n'avons pas à les envisager à propos des thrombopénies essentielles.
- 4.- Les auto-anticorps sont les seuls intéressants en ce qui concerne les thrombopénies idiopathiques d'origine immunologique. Un certain nombre d'expériences in vitro et d'observations cliniques affirment leur réalité (26). Mais si la nature d'anticorps des substances étudiées est certaine pour certaines agglutinines puissantes, rien n'est très sûr pour les autres. L'étude est compliquée par la Thrombopénie elle-même. La preuve de l'action des thromboagglutinines est en effet rendue difficile par le nombre restreint des plaquettes.

DAUSSET (25) souligne ces difficultés et ajoute :

" On ne peut manquer d'être frappé par les
" profondes divergences existant entre les différentes
" statistiques. Pour les uns, les purpuras thrombopéniques

" immunologiques représenteraient jusqu'à 60 à 70 % des cas
" idiopathiques (HARRINGTON - TULLIS). Le chiffre de 30 % a
" été avancé par STEFANINI. Pour d'autres, des thrombo-aggluti-
" nines ne pourraient être mises en évidence que dans 10 à 20 %
" des cas (DAUSSET et MALINVAUD). De plus, ces thromboaggluti-
" nines peuvent être trouvées dans des sérums normaux. Pour STE-
" FANINI, 6 % de sérums normaux agglutinant 10 % des variétés
" de plaquettes, mais il n'y aurait jamais d'auto-agglutination.
" Pour DAUSSET et MALINVAUD, 1.5 % des sérums normaux examinés
" possèdent la propriété d'agglutiner à 18° et à 4° C toutes les
" variétés de plaquettes, y compris celles du donneur."

Par ailleurs, les tests utilisés actuellement pour mettre en évidence des anticorps antiplaquettes sont loin d'être inattaquables.

La réaction de KISSMEYER-NIELSON est une réaction d'hémagglutination passive après fixation des antigènes plaquettaires à la surface d'hématies tannées utilisées comme support - font rendre la réaction facile à lire. Elle est discutable dans son interprétation car elle est positive très souvent en cas de fibrinolyse - en particulier dans les cirrhoses - en l'absence de toute thrombopénie. On ne peut donc en tirer aucun argument en faveur de l'existence d'anticorps anti-plaquettes.

La seule réaction solide est le Test de COOMBS plaquettaire direct. Mais on se heurte ici aux difficultés techniques signalées plus haut (Thrombopénie) et en conséquence les risques d'interprétation erronée sont assez grands.

+
+ +

Ainsi, si l'existence de purpuras thrombopéniques avec auto-anticorps semble certaine, il est encore actuellement bien difficile de faire la preuve de ceux-ci dans une très grande quantité de cas. Nous ne possédons pas encore de test simple et spécifique permettant un diagnostic précis.

Or, cliniquement, rien ne sépare les thrombopénies immunologiques, aiguës ou chroniques, des thrombopénies non immunologiques. Aucun aspect clinique, évolutif, hématologique, n'est caractéristique. Aucune circonstance étiologique n'est certainement évocatrice d'un mécanisme ou d'un autre. Et les observations privilégiées où une thrombopénie se trouve associé à une anémie hémolytique

acquise (EVANS 32 - HARRINGTON 42 - BERNARD 10 - BOUSSER 16 - STEFANINI 87) prouvent l'existence d'iso-anticorps - mais non pas d'auto-anticorps.

Il est donc probable qu'en confond à l'heure actuelle dans un cadre unique des purpuras non immunologiques, dus ou non à un défaut constitutionnel des plaquettes (facteur intrinsèque actuellement invérifiable) - et des purpuras immunologiques dus à l'intervention d'un facteur extrinsèque. Et comme les Thrombopénies ne sont sans doute pas toutes dues à une destruction périphérique exagérée, ce ne sont plus deux types de thrombopénies idiopathiques, mais au moins trois types, ou plus.

+

+ +

Ces discussions théoriques seraient sans grand intérêt si elles ne comportaient une application pratique immédiate. En effet, du point de vue des indications thérapeutiques, il paraît important de diagnostiquer le type de la thrombopénie. Il est probable, écrit DAUSSET, que "comme pour les anémies hémolytiques, on " constatera que la splénectomie est d'une efficacité plus régulière " dans les thrombopénies non immunologiques que pour les autres.". Là encore, aucune certitude actuelle, car d'autres auteurs professent une opinion exactement contraire. Pensant que la rate joue un rôle majeur dans la production des anticorps, ils estiment que la splénectomie doit être plus favorable dans les purpuras immunologiques que dans les autres (Joan BERNARD 11).

Deux statistiques récentes objectivent cette opposition : HARRINGTON (41), après 54 splénectomies chez 72 malades, conclut que les résultats sont relativement plus favorables dans les purpuras avec anticorps que dans les autres. STEFANINI (86) au contraire enregistre plus de succès dans les cas de purpura sans anticorps.

Il est bien difficile de conclure.

Nous reprendrons les indications thérapeutiques des thrombopénies immunologiques au chapitre du traitement.

TROISIÈME PARTIE

TRAITEMENT

C'est pour cette raison que nous éviterons dans une grande mesure de donner aux chiffres et aux pourcentages, tant dans notre statistique que dans les autres, une autre valeur qu'une valeur de contrôle - pour corroborer une impression clinique. Nous croyons que vouloir aller plus loin est une dangereuse et déraisonnable illusion.

Après avoir analysé dans une première partie les effets respectifs de l'hormonothérapie et de la splénectomie, nous nous efforcerons de schématiser l'état actuel des indications thérapeutiques.

1.- EFFETS des TRAITEMENTS HORMONAUX

Qu'il s'agisse de Cortisone, d'Hydrocortisone, de prednisone ou d'A.C.T.H., quelle que soit la voie d'introduction, les résultats sont tout à fait comparables. Quelques différences individuelles ont pu être notées. Nous ne les avons pas retenues car elles sont imprévisibles et échappent à toute systématisation.

Malgré tout ce qu'a d'artificiel cette classification - nous venons d'y insister - nos cas ont été classés en trois catégories :

- 1.- Guérison complète
- 2.- Amélioration
- 3.- Echec.

ETUDE ANALYTIQUE des RESULTATS des TRAITEMENTS HORMONAUX

L'action des hormones est très variable suivant les cas. Elle est très souvent dissociée.

a.- ACTION SUR LES SIGNES ET L'EVOLUTION CLINIQUES

(Syndrome hémorragique)

Elle est souvent très nette et très heureuse et, dans ce cas, généralement immédiate ou très précoce (dans les premiers jours du traitement). On voit alors le syndrome hémorragique diminuer d'intensité ou disparaître complètement. Parfois, cette rémission n'est que temporaire - et une rechute survient sous traitement. Dans d'autres cas, les hémorragies reparaissent à l'arrêt du traitement. La reprise de la corticothérapie peut alors être de nouveau efficace - ou tout à fait inefficace, comme s'il existait une sorte d'épuisement de l'action hormonale.

TRAITEMENT

Jusqu'à ces dernières années, les purpuras thrombopéniques idiopathiques n'avaient qu'un seul traitement efficace : la splénectomie. Encore cette efficacité n'est-elle pas constante. La multitude des autres traitements proposés au cours des années - est comme toujours la preuve de leur inefficacité. Ils peuvent avoir une utilité - d'ordre probablement surtout psychologique dans l'intervalle des poussées ou à titre de traitement d'entretien. Nous ne citerons que pour mémoire : hémothérapie, sérums divers, extraits plaquettoires, opothérapies multiples, radiothérapie splénique, etc.,...

L'introduction en thérapeutique de l'A.C.T.H., - de la Cortisone et des divers stéroïdes qui en dérivent - a donné au médecin une arme supplémentaire non négligeable. Les essais de traitement hormonal des thrombopénies - quelle que soit leur forme clinique - ont donné lieu depuis quelques années à une multitude de travaux et de publications dans tous les pays. C'est dire d'emblée que nous n'apportons rien de nouveau sur ce chapitre.

Notre seul but est de schématiser la place respective actuelle de l'hormonothérapie et de la splénectomie dans le traitement des thrombopénies idiopathiques. Mais nous n'aurions garde d'oublier qu'en la matière l'évolution est tellement rapide - que les positions prises aujourd'hui risquent d'être révisées demain.

+

+ +

En matière de traitement des thrombopénies, il est assez difficile de comparer entre elles des statistiques d'auteurs différents. Les guérisons complètes sont facilement définissables - et pour elles, il n'y a probablement pas beaucoup de divergences. C'est dans l'appréciation des échecs partiels ou totaux que ces divergences apparaissent. Certains médecins sont beaucoup plus difficiles que d'autres. Le grand groupe des améliorations partielles ne peut correspondre à rien de précis - surtout lorsqu'on se rappelle la variabilité spontanée des manifestations cliniques et hématologiques des thrombopénies.

Toutes les éventualités sont donc possibles.

Nos résultats cliniques ont été les suivants chez les 27 malades traités :

Nombre de malades	27
Nombre de traitements.....	37
Guérisons cliniques	
complètes.....	17
Améliorations cliniques	5
Echecs	15

Nous croyons que ces résultats ne doivent pas être traduits en pourcentage - et nous nous bornons à considérer actuellement que l'hormonothérapie est efficace cliniquement dans un peu plus de la moitié des cas. Cette efficacité est variable tant en qualité qu'en durée - ce qui oblige à adapter ce traitement - doses et durée - à chaque cas particulier.

b.- ACTION SUR LES SIGNES HEMATOLOGIQUES ET SUR L'HEMOSTASE

Elle est souvent moins nette que l'action clinique.

Mais, là encore, elle est dissociée. Les différents troubles biologiques sont très diversement influencés - et il n'existe entre eux aucun parallélisme constant.

L'interprétation des statistiques est encore plus malaisée qu'en ce qui concerne la clinique. ROSKAM (78) a depuis longtemps insisté sur la variabilité du temps de saignement. Suivant les heures et les jours et, au même moment, suivant l'endroit du corps où l'examen est pratiqué, les résultats sont extrêmement différents. Comment dès lors interpréter les résultats obtenus par les hormones chez un nombre de malades limité - et en comparant chez chaque malade deux ou trois résultats ?

Il en est de même pour la recherche de la résistance capillaire - quelle que soit la rigueur apparente de la méthode employée (chez nos malades : test de la ventouse).

Des chiffres ont cependant été publiés. Dans une étude récente, Monsieur Jean BERNARD, avec J.L.BEAUMONT et Jacques CAEN (9) ont analysé l'action des hormones sur les différentes anomalies sanguines des thrombopénies :

- Temps de saignement
- Résistance capillaire
- Nombre de plaquettes
- Rétraction du caillot
- Consommation de Prothrombine

Cette étude porte sur un total de 36 traitements chez 26 malades dont certains font partie de notre propre statistique.

Nous reproduisons ci-dessous les conclusions de cette étude en insistant de nouveau sur les réserves que nous avons faites plus haut.

ACTION SUR LE TEMPS DE SAIGNEMENT

Les auteurs ont observé 6 normalisations, 14 améliorations et 15 échecs sur 35 traitements.

ACTION SUR LA RESISTANCE CAPILLAIRE

C'est la fragilité capillaire, mesurée à la ventouse qui paraît l'anomalie hématologique la plus sensible à l'hormonothérapie.

Les chiffres moyens de résistance capillaire, évalués en centimètres de mercure sont :

- avant traitement de 8 cm
- après 4 jours de traitement, de 14 cm
- après 21 jours de traitement, de 17 cm

Sur 36 traitements suivis, les auteurs ont observé :

- 10 normalisations,
- 18 améliorations
- et 8 échecs

ACTION SUR LE CHIFFRE DE PLAQUETTES

Les résultats globaux sont les suivants :

- Sur 36 traitements :
 - 4 normalisations,
 - 13 améliorations,
 - 19 échecs

Les améliorations sont peut-être dues au traitement, car il n'est pas rare de constater une rechute à l'arrêt du traitement, et une nouvelle amélioration à sa reprise.

Mais peut-on imputer certainement aux hormones les cas de normalisation plaquettaire observés ? Ceci ne nous paraît pas possible lorsqu'on se rappelle que les thrombopénies aiguës guérissent spontanément et complètement en quelques jours ou en quelques semaines sans aucun traitement. Cette évolution spontanément et rapidement favorable est exactement comparable à celle que certains observateurs attribuent à la corticothérapie.

Nous croyons personnellement que la corticothérapie n'a aucune action certaine sur le chiffre des plaquettes. Lorsqu'elle est instituée chez des malades présentant une thrombopénie récente, il est impossible de lui attribuer la guérison - dans l'impossibilité où nous sommes de faire le diagnostic entre une forme transitoire et le début d'une forme permanente.

Lorsqu'elle est instituée, au contraire, chez des malades porteurs d'une thrombopénie permanente, elle est pratiquement toujours inefficace. Dans notre série, 30 traitements dans des formes de thrombopénie permanente ont donné 27 échecs complets et une guérison suivie de rechute immédiate - et cette fois non sensible au traitement (Obs.48). Deux traitements entrepris après échec immédiat de splénectomie - et suivis d'une guérison progressive sont impossibles à interpréter car on connaît après splénectomie des guérisons retardées - sans autre traitement (Obs.22 & 23).

ACTION SUR LA RETRACTION DU CAILLOT

L'évolution est tout à fait parallèle à celle de la thrombopénie. Il n'y a pas de remarque spéciale à faire.

ACTION SUR LA CONSOMMATION DE LA PROTHROMBINE

Sur 36 traitements, J. BERNARD, BEAUMONT et CAEN ont noté :

- 4 normalisations,
- 11 améliorations
- 21 échecs

Il est difficile de discerner le rôle de la corticothérapie dans la détermination de ces modes évolutifs qui ne paraissent pas différents de ceux que l'on observe chez les sujets non traités. Il en est de même en ce qui concerne le trouble thrombopathique objectivé par la persistance d'un trouble de la consommation de la prothrombine après correction de la thrombopénie.

+

+ +

EN CONCLUSION : Si l'hormonothérapie améliore ou guérit une fois sur deux les troubles hémorragiques, cette efficacité clinique n'est pas due à une action sur la thrombopénie elle-même - mais plus certainement à une action sur la résistance capillaire et le temps de saignement. Les hormones semblent renforcer l'hémostase en agissant surtout sur les facteurs pariétaux - peut-être sur certaines fonctions plaquettaires comme l'adhésivité.

(BOUNAMEAUX 15)

En outre, l'hormonothérapie agit peut-être en inhibant lorsqu'elle existe la réaction antigène-anticorps (thrombopénies immunologiques). Une action directement splénique de l'ACTH et de la Cortisone est également possible.

REPRODUCTION INTERDITE SANS LAutorisation de l'EDITEUR

2.- EFFETS de la SPLENECTOMIE

Ils sont beaucoup mieux connus puisque la première publication de KAZNELSON (52) remonte à 1916 - et que d'innombrables travaux sur le sujet ont été entrepris depuis cette date.

On sait que dans un certain nombre de cas de Thrombopénies chroniques la splénectomie provoque immédiatement - dès la ligature du pédicule splénique - un arrêt du saignement. Le chiffre des plaquettes est normal ou augmenté en quelques heures. La guérison est spectaculaire et définitive. Malheureusement, tous les cas ne répondent pas de cette façon à la splénectomie. Parfois, l'échec est total - et le restera. Parfois, l'échec est partiel : une amélioration clinique, hématologique ou dissociée est constatée. Ultérieurement, cette amélioration peut se compléter et se consolider. Elle peut aussi n'être que transitoire.

C'est pour cette raison qu'il n'est pas possible de juger définitivement des résultats de la splénectomie dans les jours et les semaines qui suivent l'intervention. Les malades doivent être revus plusieurs mois après.

Il faut aussi tenir compte du fait que les changements provoqués par la splénectomie sont souvent dissociés. Si la thrombopénie et la rétractilité du caillot vont de pair, le trouble de la consommation de Prothrombine nous paraît beaucoup moins fréquemment et beaucoup moins rapidement corrigé. Ces discordances traduisent la persistance d'un trouble fonctionnel plaquettaire, d'une thrombopathie sur laquelle la splénectomie est peu active. (On sait que les thrombopathies vraies, quel que soit leur type - GLANZMANN - Jean BERNARD - SOULIER) ne sont pas modifiées par la splénectomie).

Ces remarques préliminaires permettent de critiquer les statistiques jusqu'ici publiées et dont il ressort que la splénectomie à 70 % de succès et 30 % d'échecs (chiffres généralement admis) (Cf. Tableau 8).

	<u>SUCCES</u>	<u>ECHECS</u>
ROBSON	14	5
WINTROBE & Coll.	43	30
BROWN & Coll?	8	2
KOMROVER et Coll.	3	2
GLENN & Coll.	5	2
MAYO Clinic	47	12
GROSSI et Coll.	18	5
WELCH et DAMESHEK	64	28
Total :	202	86
	70 %	30 %

T A B L E A U 8

Les statistiques ne sont pas toutes homogènes. Elles rassemblent souvent des formes diverses. Surtout, elles ne tiennent probablement compte très souvent que des résultats immédiats.

Déjà, en 1948, Jean BERNARD, dans une série personnelle de thrombopénies permanentes opérées, relevait après 10 mois d'évolution : 1/3 de guérisons, 1/3 d'améliorations incomplètes, et 1/3 d'échecs. Ces taux se rapprochent de ceux donnés par WINTROBE (104) en 1951. Cet auteur, après plusieurs années de recul, fixe à 50 % le taux des résultats heureux. DAMESHEK (+5) a également insisté récemment sur la relative fréquence des rechutes.

RESULTATS PERSONNELS

16 de nos malades ont été splenectomisés - à une date variable de l'évolution de leurs troubles. Nous avons observé 8 guérisons définitives et complètes - 8 échecs ou améliorations très incomplètes (Obs. 17 à 32).

En comparant a posteriori les observations de guérison et les observations d'échecs, nous n'avons trouvé aucun caractère

clinique, évolutif ou biologique qui permette de caractériser les bons ou les mauvais cas. En d'autres termes - et notre constatation corrobore l'opinion de presque tous les auteurs - il n'existe actuellement aucun critère qui permette à coup sûr de prévoir le résultat d'une splénectomie. Ni l'éosinophilie, ni l'allure particulièrement thrombopathique ni une mégacaryocytose médullaire diminuée ne nous ont paru vouer certainement la splénectomie à l'échec. Tous ces arguments, surtout isolés, ne doivent pas, par conséquent, contre-indiquer la splénectomie. Mais il est raisonnable de les considérer pour formuler les réserves pronostiques qui s'imposent.

Le rôle des rates surméraires ne doit pas être surestimé. Dans tous nos échecs de splénectomie, nous avons vérifié l'existence dans le sang de corps de JOLLY - signe habituellement donné comme caractéristique de la suppression du parenchyme splénique.

La nature immunologique de la thrombopénie est-elle un facteur de succès ou d'échec de la splénectomie ? Nous avons montré plus haut que sur ce point les opinions divergent actuellement de façon radicale. D'ailleurs, ce qu'on sait actuellement de l'efficacité des hormones surrénales dans les syndromes immunologiques permet d'attacher moins d'importance et surtout moins d'urgence au problème de la splénectomie dans ces cas.

3.- RESULTATS des TRAITEMENTS ASSOCIES :

HORMONOTHERAPIE et SPLENECTOMIE

Parmi nos 16 malades splenectomisés, 8 ont reçu, soit avant, soit après, soit avant et après la splenectomie, des traitements hormonaux (14 traitements en tout).

7 malades ont reçu de la Cortisone avant la splenectomie. Aucun de ces traitements n'a été parfaitement efficace puisque l'indication opératoire a été posée par la suite. Mais, dans un certain nombre de ces cas, le traitement hormonal pré-opératoire en apaisant les hémorragies, a permis d'intervenir chez des malades moins fatigués et dans de meilleures conditions. Il ne nous a pas paru que la corticothérapie rende l'opération plus difficile.

Comme d'autres auteurs (GREENE 38), nous ne pensons pas qu'une action favorable de la cortisone, même partielle et transitoire, puisse faire préjuger des résultats de la chirurgie. De même, un échec de la cortisone laisse à la chirurgie toutes ses chances. Plusieurs observations sont à ce propos tout à fait caractéristiques (Obs.17, 18, 22, 23)

Enfin - comme de nombreux observateurs (WILSON et EISENMANN (102) - STEFANINI), nous avons plusieurs fois observé, après échec de la splénectomie, une action favorable de la corticothérapie alors même que des traitements hormonaux antérieurs avaient échoué.

Nous avons ainsi traité 5 malades (Obs.22, 23, 26, 28, 32) avec 4 bons résultats :

- 3 guérisons complètes,
- 1 amélioration,
- 1 échec

Bien entendu, il faut juger ces résultats avec beaucoup de prudence; nous avons insisté, en effet, sur l'existence de guérisons retardées après splenectomie, même en l'absence de tout autre traitement.

ETAT ACTUEL des INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Les indications thérapeutiques vont être guidées par la confrontation de ce que nous savons actuellement des guérisons spontanées et de ce que nous savons des possibilités thérapeutiques. D'un côté, la grande crainte est l'hémorragie cérébro-méningée; mais elle est assez rare - au moins chez l'enfant. De l'autre, la splénectomie est une opération sérieuse, pas toujours efficace; les hormones sont incertaines dans leur action.

Tels sont les éléments d'un dilemme qui se trouve posé par chaque cas de Thrombopénie durable. En effet, le problème se pose un peu différemment suivant qu'il s'agit d'une Thrombopénie récente ou ancienne. Nous envisagerons successivement ces deux possibilités, avant d'examiner quelques cas particuliers.

1.- THROMBOPENIE RECEMENT APPARUE

Aucun argument clinique ou biologique ne peut apporter la certitude absolue au point de vue évolutif : Il peut toujours s'agir d'une Thrombopénie qui sera transitoire - guérira spontanément en quelques semaines ou mois, sans aucune séquelle, et ne rechutera jamais.

Il semble donc que la splénectomie rapide parfois conseillée par certains auteurs ne s'impose pas.

Le traitement hormonal, par contre, paraît indiqué dans tous les cas.

MODALITES DU TRAITEMENT HORMONAL

Nous avons dit que les diverses hormones A.C.T.H., Cortisone, Hydrocortisone, Δ Cortisone exercent, en principe, des effets

identiques. Puisque le choix est ainsi permis, on préférera, bien entendu, les hormones qui peuvent être administrées par voie buccale. Les injections intra-musculaires, qui peuvent entraîner des hématomas, sont à éviter.

Les doses que nous avons employées sont un peu variables suivant les cas; elles sont du même ordre que celles que préconisent les autres observateurs, en moyenne et par 24 h :

- de 100 à 300 milligrammes de Cortisone
- de 80 à 150 milligrammes d'Hydrocortisone
- de 30 à 50 milligrammes de Δ Cortisone

La dose choisie est fonction de l'âge et de l'intensité des signes hémorragiques.

Un régime pauvre en sodium est indispensable. Cette précaution est nécessaire à notre avis, même si l'on utilise la Δ Cortisone - qui provoque beaucoup plus souvent qu'on ne le dit des rétentions hydrosodées.

La durée du traitement est impossible à fixer de façon absolue pour tous les cas. Elle est évidemment fonction de l'évolution de la Thrombopénie. Il semble toutefois nécessaire; si celle-ci se prolonge un peu, de prolonger aussi le traitement hormonal au moins pendant un mois - quitte à le reprendre si sa suspension s'avère néfaste.

Il est enfin indispensable de surveiller en même temps que les plaquettes le chiffre des globules rouges. Chaque fois que cela sera utile, des transfusions lentes de sang isogroupe seront faites.

Trois modes évolutifs sont possibles :

a.- LA THROMBOPENIE GUERIT RAPIDEMENT ET COMPLETEMENT

Le traitement hormonal est évidemment immédiatement suspendu. Il est probable qu'il n'a pas été responsable de la guérison, qui serait survenue sans lui dans les mêmes délais. On n'observe jamais de rechute à l'arrêt du traitement, ce qui est un argument supplémentaire. Mais très souvent, on a eu l'impression que la corticothérapie a notablement atténué les signes cliniques.

b.- LA THROMBOPENIE EST INCHANGEE MAIS TOUS LES TROUBLES CLINIQUES DISPARAISSENT OU S'ATTENUENT

Cette éventualité est assez fréquente. Le médecin se trouve ici dans des conditions très favorables pour attendre

que l'allure évolutive de la maladie en fixe le type. Parfois, tout rentrera dans l'ordre en 1, 2, 3 ou 4 mois. Dans d'autres cas, la thrombopénie, inchangée après six mois, sera classée dans les formes permanentes. Il sera possible de proposer alors une splénectomie.

On conçoit le service que rend ici une thérapeutique qui permet d'attendre, sans trop de souci, l'heure de la guérison ou celle de la splénectomie.

Faut-il conseiller une corticothérapie permanente, des cures espacées, un traitement d'entretien à faibles doses? Nous avons, suivant les cas, utilisé chacune de ces méthodes. Ici encore, il est impossible de fixer une ligne de conduite valable dans tous les cas.

c.- L'HORMONOTHERAPIE EST UN ECHEC

C'est la troisième éventualité. Avant de l'affirmer, il faut parfois tenter d'augmenter les doses - ou encore de changer d'hormone. Mais lorsque l'échec est certain, soit qu'aucune amélioration n'ait été obtenue, soit qu'une rechute irréductible soit survenue - le problème est difficile. Il faut :

- soit risquer une splénectomie sans être sûr qu'il ne s'agit pas d'une thrombopénie transitoire qui aurait spontanément guéri après une période d'alarme et accepter ainsi une mortalité opératoire de 20 à 25 %;
- soit différer l'intervention et accepter le risque de l'hémorragie cérébrale brutale.

Il faut, en somme, choisir entre un risque opératoire et un risque évolutif.

La notion d'âge doit, à notre avis, aider à prendre la décision. Sauf malformations vasculaires imprévisibles, les hémorragies nerveuses sont rares chez l'enfant. Elles sont fréquentes, au contraire, chez l'adulte - et d'autant plus que celui-ci est plus âgé.

S'il est concevable de temporiser autant que possible chez l'enfant pendant le délai qui juge habituellement du caractère permanent ou transitoire de la maladie, il est impossible de le faire longtemps chez l'adulte, dès que le syndrome hémorragique est de quelque intensité.

Le délai moyen actuellement observé dans le service de Monsieur Jean BERNARD est de trois mois.

L'apparition de signes neurologiques fugaces ou permanents mais localisés, suggérant une hémorragie limitée, commande évidemment une splénectomie aussi rapide que possible.

L'état de la moëlle osseuse est parfois pris en considération : les formes à moëlle riche permettraient, selon certains, de prévoir un succès de la splénectomie. Mais d'autres insistent sur le fait qu'une moëlle pauvre, avec mégacaryocytopénie, surtout si cet appauvrissement s'accroît, doit faire craindre l'aplasie définitive et constitue une indication impérative à ne pas retarder la splénectomie.

2.- THROMBOPENIE PERMANENTE

Nous groupons sous ce titre les thrombopénies permanentes depuis un minimum de six mois. L'expérience prouve, nous l'avons dit, que dans la très grande majorité des cas, les thrombopénies transitoires guérissent avant ce délai. On peut donc considérer qu'après six mois, on se trouve en présence d'une forme "chronique".

Ici, les indications thérapeutiques sont plus simples : La corticothérapie peut, comme dans les formes aiguës, corriger plus ou moins complètement les troubles cliniques. Elle est pratiquement toujours impuissante à corriger le trouble biologique. Comme celui-ci n'a pas beaucoup de chances d'amélioration spontanée, seule la splénectomie est à conseiller.

Date de la splénectomie : Nous pensons que, lorsque le diagnostic de Thrombopénie permanente est posé, la splénectomie ne doit pas être différée. Ceci, quelle que soit l'importance des manifestations cliniques.

Nous avons insisté plus haut sur le caractère absolument imprévisible de l'évolution des Thrombopénies chroniques. Cette forme, bénigne, voire inapparente cliniquement pendant des années, peut à tout moment se compliquer d'hémorragies graves - en particulier cérébro-méningées.

Tout au plus, pourrait-on se permettre, dans ces cliniquement peu graves, d'attendre deux ou trois mois supplémentaires pour confirmer le diagnostic de Thrombopénie permanente.

Il paraît utile dans tous les cas de faire précéder l'intervention d'un traitement hormonal préparatoire. Lorsque le traitement a été mis en oeuvre - il est indispensable de le poursuivre pendant et après l'intervention. Il ne gêne en rien la splénectomie. Au contraire, son interruption brusque avant l'intervention exposerait à une reprise ou à une accentuation brutale des phénomènes hémorragiques.

3. ^{ème} TROIS CAS PARTICULIERS

a.- Les Thrombopénies intermittentes

Cette forme de thrombopénie est en effet difficile à classer. Doit-on considérer qu'il s'agit d'une succession de thrombopénies aiguës ou d'une forme spéciale ? Dans le premier cas, la splénectomie ne doit pas être curatrice,

Mais si elle est faite, peut-on lui attribuer une rémission dont personne ne peut dire ce qu'elle durera et qui peut aussi être une guérison ? Cette évolution imprévisible définit la maladie, qu'elle soit ou non traitée.

Pratiquement : la Corticothérapie est de mise dans tous les cas. Il est souvent difficile d'apprécier dans quelle mesure elle peut être responsable d'une rémission complète pour les raisons que nous venons d'exposer. Elle provoque certainement au moins une amélioration clinique qui permet d'attendre la fin de la poussée de thrombopénie. Ce traitement peut, sans danger, être repris lors de poussées ultérieures.

Pour envisager une splénectomie, il faudrait que, malgré ce traitement hormonal, des hémorragies forcent la main par leur intensité ou par leur durée. Des poussées très fréquentes et très hémorragiques peuvent aussi faire envisager la splénectomie.

Nous pensons que cette attitude thérapeutique assez réservée doit être adoptée dans toutes les formes de thrombopénies que nous avons appelées formes intermédiaires. L'impossibilité, dans toutes ces formes, de prévoir l'évolution, donne à ce traitement un caractère beaucoup plus symptomatique que dans les autres formes évolutives.

b.- Les Syndromes hémorragiques immédiatement graves

Quelle que soit la forme évolutive qui les détermine, le problème est celui de la splénectomie d'urgence. Et on hésite entre le risque non négligeable de mortalité opératoire (20 à 25 %) et celui d'une évolution rapidement fatale.

Il est impossible de donner des indications théoriques. La corticothérapie à hautes doses (par exemple 500 milligrammes à 1 gramme de cortisone pro die) permet parfois d'obtenir un apaisement partiel des troubles hémorragiques. Ce répit pourra être mis à profit pour faire au moindre risque la splénectomie, sous transfusion de sang frais et de plaquettes.

c.- Les Echecs de la Splénectomie,

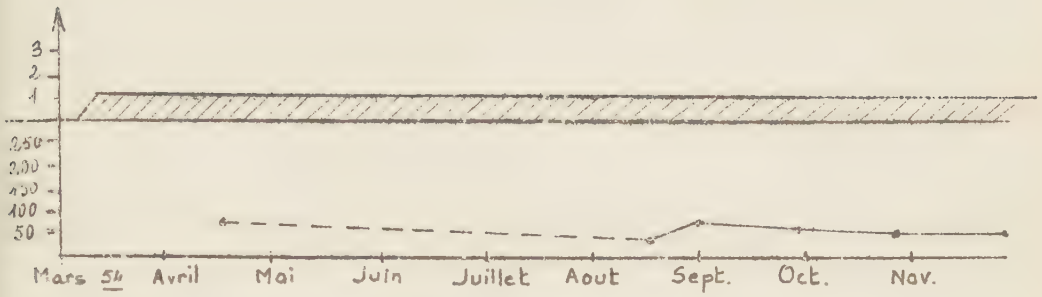
Ils doivent être l'objet d'une nouvelle tentative de corticothérapie. Celle-ci est parfois efficace même alors qu'un traitement pré-opératoire avait échoué. Elle est, avec les transfusions, notre seule arme thérapeutique.

→ CONCLUSIONS :

Les indications thérapeutiques que nous venons de donner n'ont fait appel à aucune notion pathogénique. Nous avons tiré de la seule clinique, du seul aspect évolutif, la totalité de ces indications. Nous pensons que, seule, cette attitude est actuellement logique, dans l'ignorance où nous sommes du mécanisme des Thrombopénies.

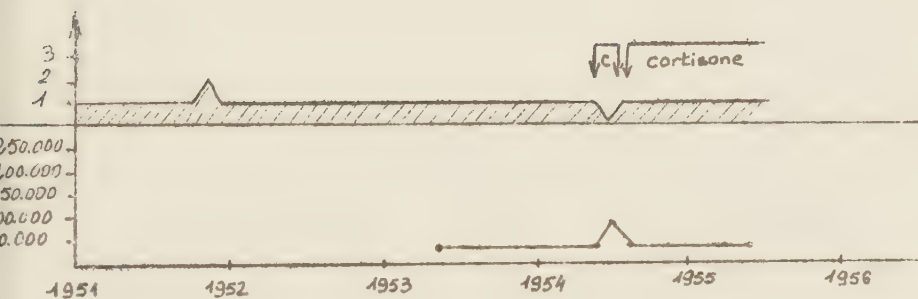
OBSERVATIONS

THROMBOPÉNIES PERMANENTES



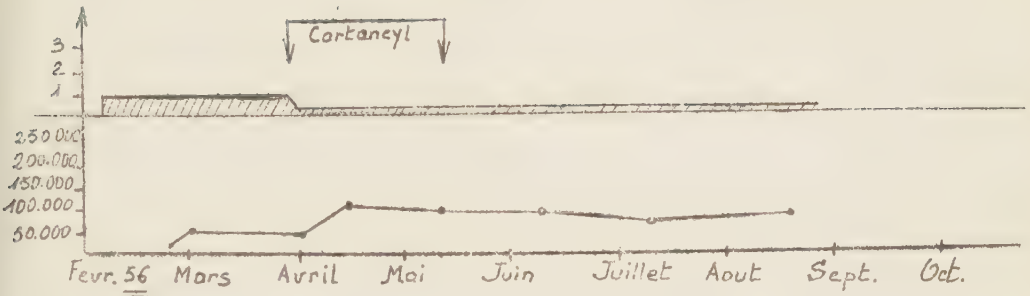
OBS. 1 .- BUI LIEN ♀ 4 ans

- Aucun antécédent hémorragique personnel ou familial.
- Apparition brusque, sans cause apparente d'un purpura ecchymotique et pétéchiol, persistant inchangé pendant toute la durée de l'observation.
- 5 semaines de cortisone : échec complet.



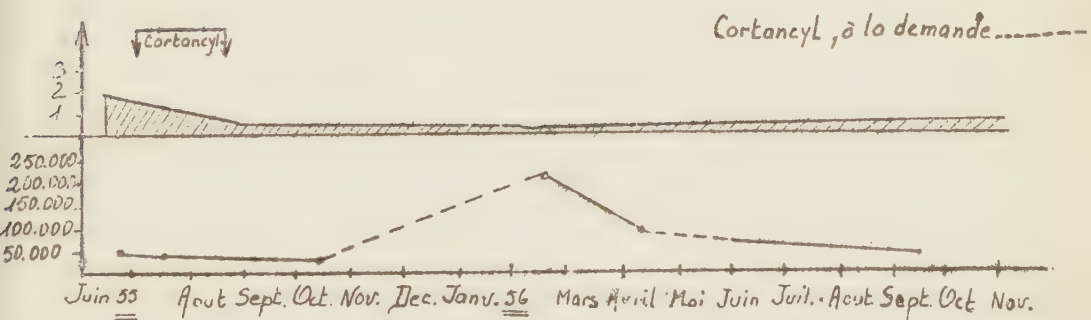
OBS. 2 .- D. Christine ♀ 4 ans

- Aucun antécédent hémorragique personnel ou familial (Etude génétique complète).
- Evolution suivie pendant 5 ans, d'un purpura ecchymotique et pétéchiol permanent, avec gingivorragies et épistaxis épisodiques.
- Amélioration transitoire, uniquement clinique par la corticothérapie. Apparition sous traitement de thrombocytoagglutinines.



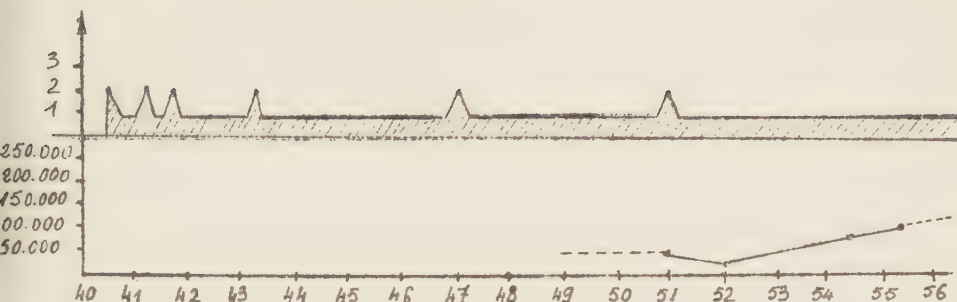
OBS. 3 - D. Jean Louis ♂ 8 ans

- Aucun antécédent hémorragique personnel ou familial
- Apparition inopinée d'un purpura ecchymotique et pé-téchiial discret,
- Un traitement d'un mois $\frac{1}{2}$ par le Cortancyl entraîne une amélioration clinique incomplète, et une augmen-tation discrète du chiffre des plaquettes - Persis-tance de cette amélioration à l'arrêt du traitement.



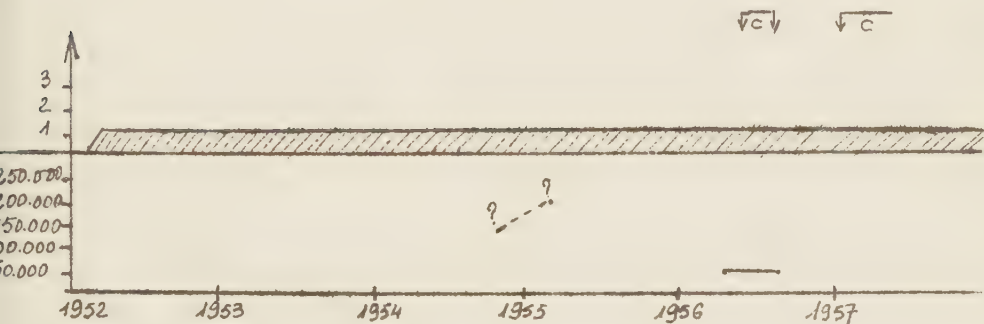
OBS. 4 - D. Sophie ♀ 2 ans $\frac{1}{2}$

- Aucun antécédent hémorragique personnel ou familial
- Apparition brutale d'hématomes spontanés et de pur-pura.
- Le Cortancyl entraîne une notable amélioration cli-nique, mais la thrombopénie persiste - Persistance d'une ecchymatose discrète pendant toute la durée de l'observation.
- Etude Immuno-Hématologique négative.



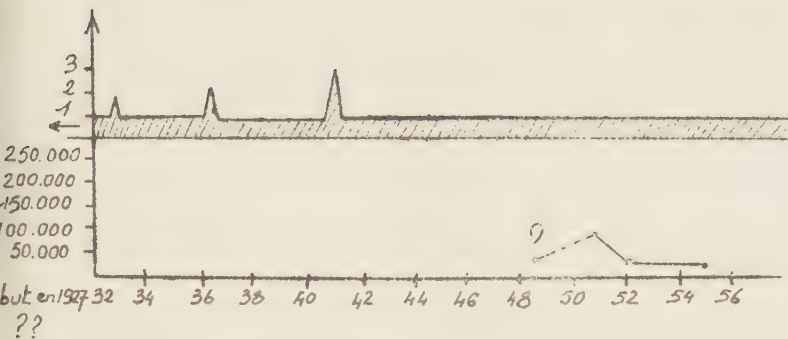
OBS. 5 .- G. Raymonde ♀ 16 ans en 1940

- Aucun antécédent personnel ou familial
- Début en 1940 d'un syndrome purpurique quasi-permanent, associé à des hémophysies qui font considérer la malade comme tuberculeuse. Diagnostic de thrombopénie fait seulement en 1951. Ulérieurement, alors que persistent les troubles hémorragiques, apparition d'une tuberculose pulmonaire réelle, réagissant normalement aux antibiotiques. Persistante après guérison de la tuberculose, du syndrome hémorragique et de la Thrombopénie.



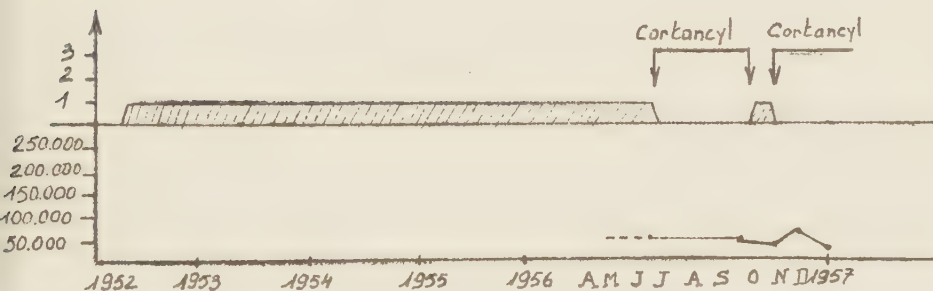
OBS. 6 .- H. Bernard ♂ 5 ans

- Aucun antécédent hémorragique personnel ou familial.
- Début des troubles à l'âge de 5 ans, brutalement. Depuis cette date, présente en permanence, avec quelques poussées, un grand purpura ecchymotique et pétéchial - Hématomes spontanés fréquents.
- Echo du Cortancay - (2 mois).
- Splénectomie envisagée.



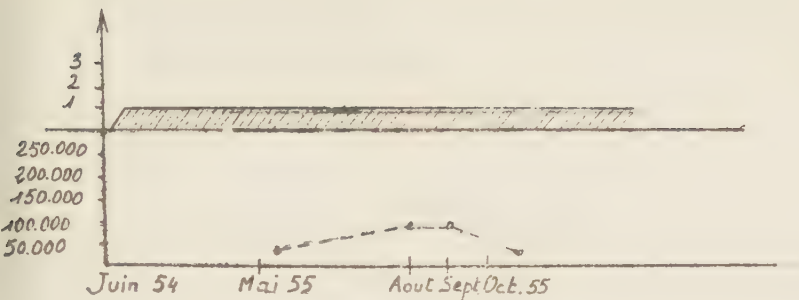
OBS. 7 .- L. Geneviève ♀ 33 ans

- Pas d'antécédents hémorragiques familiaux.
- Début probable entre 11 et 14 ans (puberté). Mais a peut-être eu vers l'âge de 4 ans des bleux faciles. Ménorragies à partir de 14 ans. Une grossesse à 18 ans, avec épistaxis quotidiens et hémorragie de la délivrance (1940). Depuis, purpura pétéchial et ecchymotique permanent, avec poussées nettement prémenstruelles. En 1943 et 1945, 2 grossesses normales.
- Splénectomie conseillée.



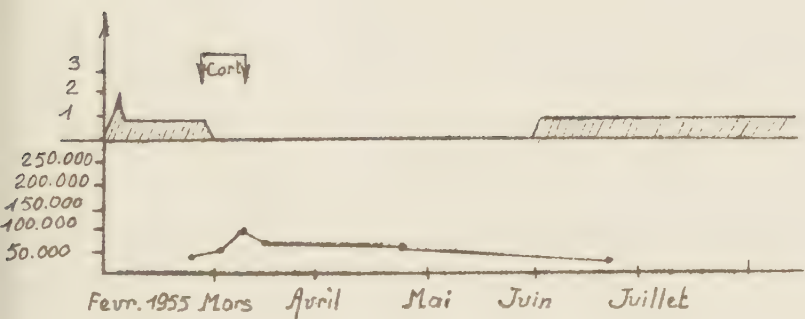
OBS. 8 .- M. Elsa ♀ 45 ans

- Aucun antécédent hémorragique personnel ou familial.
- Début à 45 ans, sans cause apparente d'un purpura pétéchial et ecchymotique. Ménorragies (mais fibrome).
- Amélioration clinique excellente par Cortancyl. Rechute dès l'arrêt du traitement. Aucune amélioration hématologique.



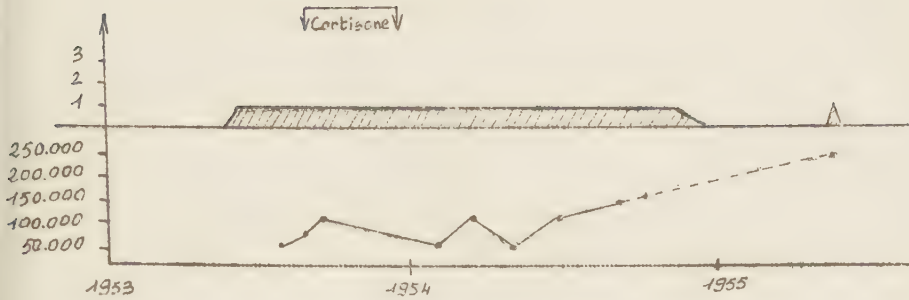
OBS. 9 .- M. Adrienne ♀ 65 ans.

- Aucun antécédent hémorragique personnel ou familial.
- Apparition d'un purpura ecchymotique et pétéchiel en Juin 1954, 3 semaines après une crise comitiale généralisée (rôle des anti-convulsivants ?) Le purpura persiste inchangé pendant les 18 mois de l'observation. Perdue de vue ensuite.



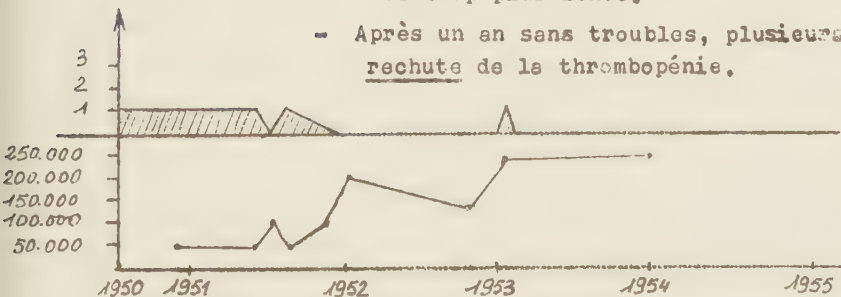
OBS. 10 .- M. Annie ♀ 8 ans.

- Aucun antécédent hémorragique personnel ou familial.
- Apparition d'un purpura ecchymotique et pétéchiel à l'occasion de la chute d'une dent de lait (petite hémorragie).
- Guérison clinique sans modification hématologique après 15 jours de cortisone.
- Rechute clinique.
- Observation trop limitée dans le temps pour que le diagnostic de thrombopénie permanente soit indiscutable. L'allure clinique est cependant assez évocatrice.



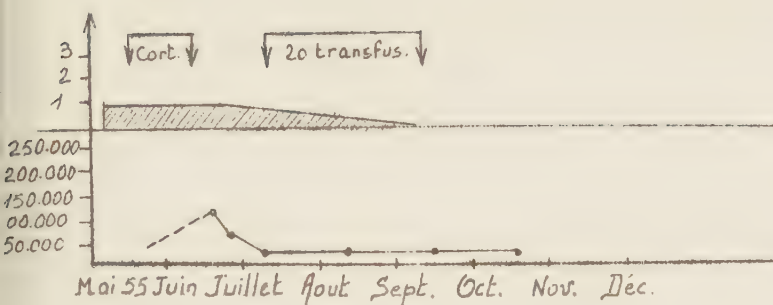
OBS. 11 .- F. Bernard ♂ 3 ans.

- Aucun antécédent hémorragique personnel ou familial.
- Début brusque d'un grand purpura ecchymotique et pétéchiial, avec épistaxis fréquents. Echec total de la corticothérapie.
- 18 mois après le début, amélioration spontanée lente, clinique et hématologique.
- La guérison clinique complète est obtenue.
- Guérison hématologique également complète, mais beaucoup plus lente.
- Après un an sans troubles, plusieurs épistaxis sans rechute de la thrombopénie.



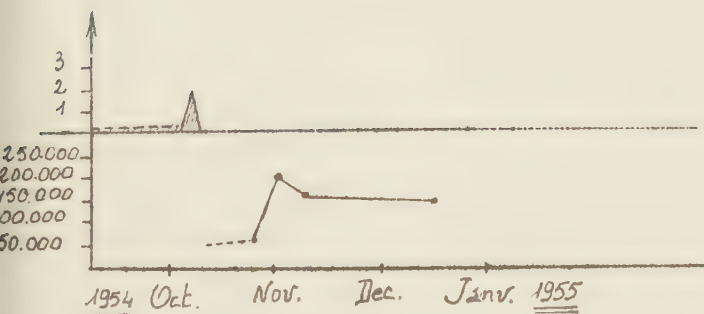
OBS. 12 .- L. Roger ♂ 4 ans.

- Aucun antécédent hémorragique personnel ou familial.
- Début brusque, sans raison apparente d'un grand purpura ecchymotique qui va persister pendant près d'un an, coupé d'une amélioration seulement clinique, très transitoire (Méthiofoline).
- Après un an d'évolution, guérison clinique et hématologique.
- En 1953, après un an sans troubles, 2 épistaxis, mais pas de rechute de la thrombopénie.



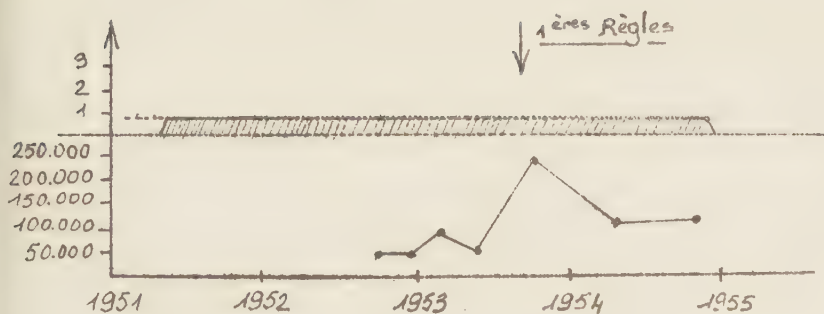
OBS. 13 .- L. Marcel ♂ 57 ans.

- Aucun antécédent hémorragique personnel ou familial.
- Apparition brutale d'un purpura ecchymotique et pétéchial avec gingivorragies et arthralgies.
- Echeec de la corticothérapie.
- Amélioration clinique et guérison après 20 transfusions, avec persistance de la thrombopénie. Mégacaryopénie médullaire.
- Etude immuno-hématologique négative.



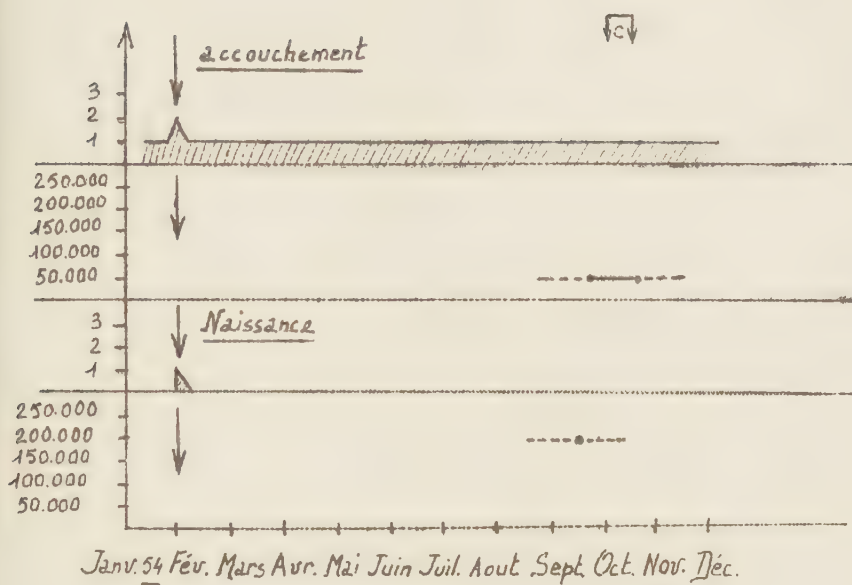
OBS. 14 .- P. Jean Pascal ♂ 2 ans.

- Aucun antécédent hémorragique personnel ou familial.
- Apparition spontanée à l'âge de 2 ans d'un petit hématome sublingual et de petites hémorragies intestinales. Ces troubles sont très transitoires et ne se renouvellent pas pendant la durée de l'observation.
- Persistance pendant toute cette durée d'une thrombopénie modérée.
- Malade perdu de vue.



OBS. 15 .- P. Marie-José ♀ 8 ans

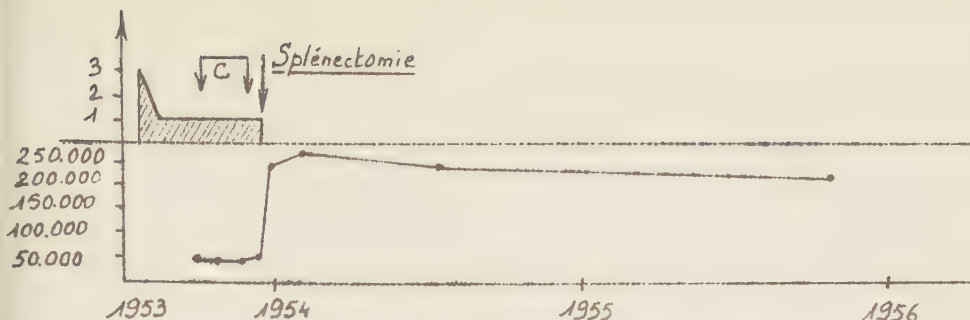
- Antécédents personnels et familiaux : néant.
- Apparition d'un purpura ecchymotique et pétéchial en 1951, révélant une thrombopénie, chez une fille présentant depuis longtemps une ecchymatose spontanée. Persistance de cette "ecchymatose" après disparition du purpura.
- L'apparition des 1^{ères} Règles coïncide avec une guérison spontanée mais très transitoire de la thrombopénie.



OBS. 16 .- D. Meria ♀ 33 ans.

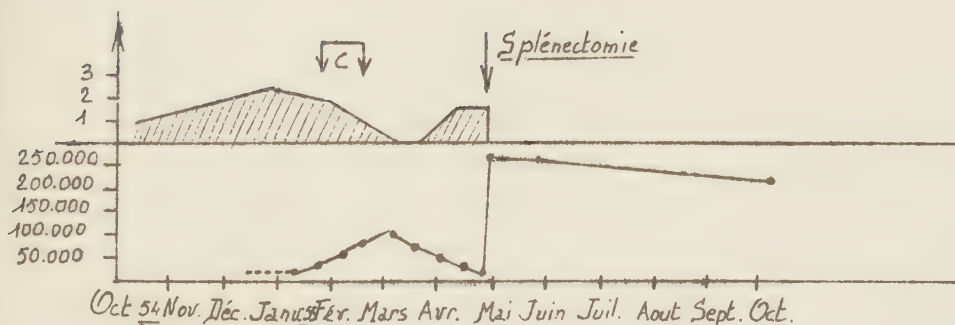
D. Christina ♀ nouveau-né.

- Au cours d'une 3^{ème} grossesse, la malade, sans antécédents hémorragiques, présente, 15 jours avant l'accouchement, un purpura généralisé avec gingivorragies - Poussée purpurique aiguë au moment de l'accouchement, par ailleurs normal (non hémorragique).
- Persistance du purpura thrombopénique pendant les 9 mois suivant l'accouchement, pendant toute la durée de l'observation.
- Immuno-hématologie = négative.
- L'enfant présente, à la naissance un purpura, qui disparaît en 15 jours. Pas de thrombopénie.



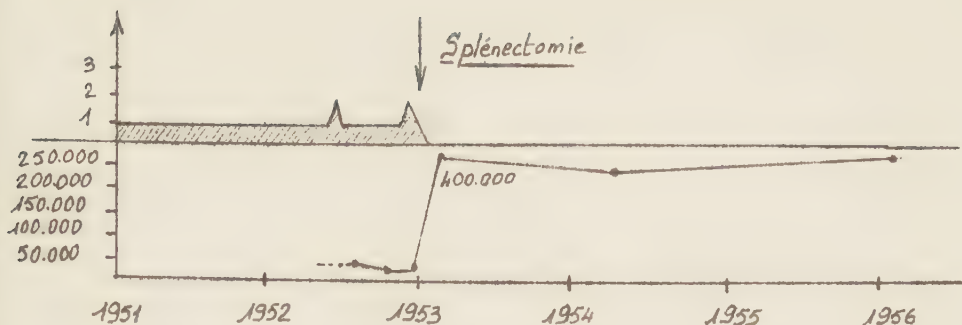
OBS. 17 .- B. Dominique ♀ 4 ans.

- Aucun antécédent hémorragique personnel ou familial.
- Apparition brutale d'un purpura oecymotique et pé-téchiial, puis d'hématomes spontanés nombreux, d'hé-maturies. en Janvier 1953 - Persistance du purpura et de la thrombopénie malgré la corticothérapie.
- Splénectomie en Janvier 1954 - Guérison immédiate, totale et définitive.



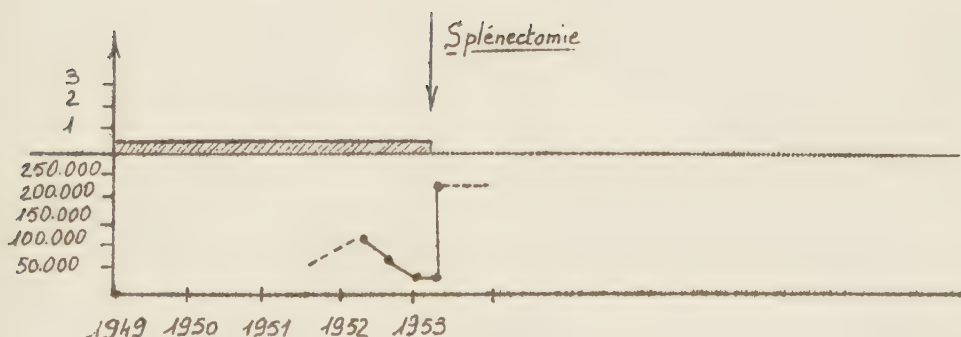
OBS. 18 .- C. Renée ♀ 25 ans.

- Aucun antécédent hémorragique personnel ou familial.
- Apparition progressive, à l'âge de 25 ans d'une ton-dance hémorragique qui se confirme et se manifeste par diverses hémorragies : hématomes, ménorragies, purpura. Jusque là, règles normales. 2 grossesses normales - En Janvier 55 présente 2 épisodes paré-tiques régressifs de la main droite.
- Guérison clinique et amélioration hématologique par cortisone. Rochute après 1 mois.
- Splénectomie le 25 Avril 55 - Guérison immédiate, totale et définitive.



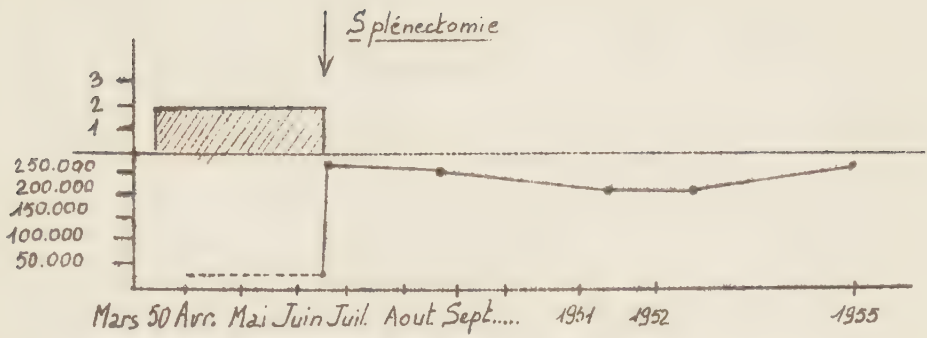
OBS. 19 .- G. Madelaine ♀ 19 ans.

- Aucun antécédent hémorragique personnel ou familial connu.
- Constitution progressive à l'âge de 19 ans d'un tableau hémorragique diffus. D'abord purpura, puis épistaxis, gingivorragies, ménorragies. Hématome intra-splénique spontané (anémie : 1,700.000).
- Splénectomie après transfusions : guérison immédiate, totale et définitive. Suites opératoires simples.



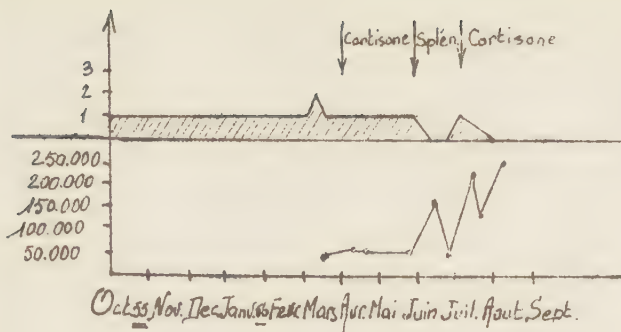
OBS. 20 .- P. Monique ♀ 10 ans

- Aucun antécédent personnel ou familial connu.
- Apparition sans cause apparente à l'âge de 10 ans d'un purpura ecchymotique et pétéchiel. quelques épistaxis et gingivorragies. Diagnostic de thrombopénie en 1952.
- Splénectomie en Mars 1953 = guérison immédiate, totale et définitive.



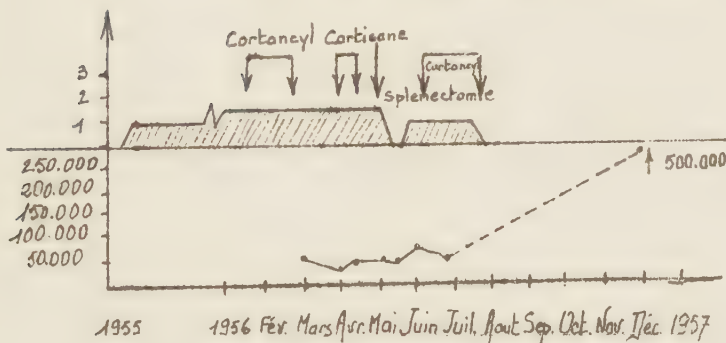
OBS. 21 .- W. Michèle ♀ 8 ans.

- Antécédents personnels et familiaux = néant.
- Apparition brutale à l'âge de 8 ans d'un syndrome hémorragique important, fait de purpura d'hématomes spontanés multiples, (opérée des végétations à l'âge de 3 ans incidents).
- Splénectomie au 3^{ème} mois : guérison immédiate, totale et définitive.



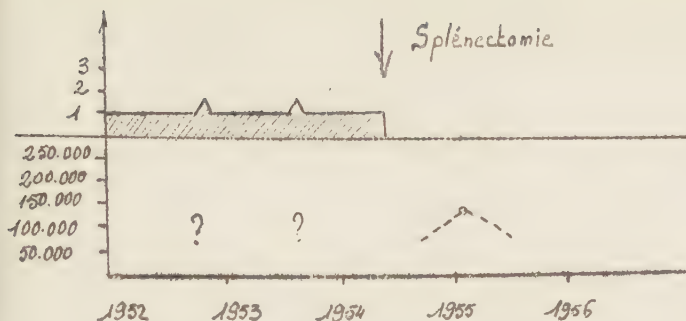
OBS. 22 - D. Robert ♂ 7 ans

- Aucun antécédent hémorragique personnel ou familial.
- Apparition spontanée d'hématomes et d'ecchymoses (le père de l'enfant est incarcéré sur la plainte du directeur de l'école pour mauvais traitements) l'enfant est placé en maison de santé et les hématomes continuent. Epistaxis. Hospitalisé en mars 1956. Echec de la corticothérapie.
- Splénectomie, suivie de guérison clinique progressive et d'une remontée plaquettaire.
- Rechute clinique et hématologique. Cette fois sensible à la corticothérapie qui est poursuivie à dose d'entretien - Guérison clinique et biologique complète.



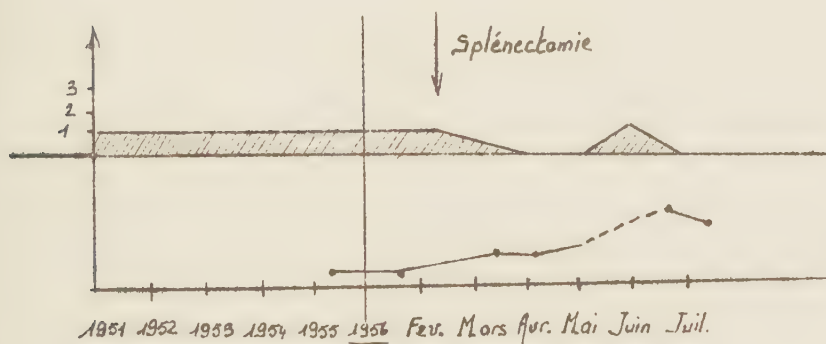
OBS. 23 - S. Adèle ♀ 65 ans.

- Aucun antécédent hémorragique personnel ou familial.
- A 65 ans, apparition insidieuse d'ecchymoses. Puis apparition progressive du syndrome hémorragique (épistaxis, gingivorragie, hématomes multiples).
- 2 essais de corticothérapie échouent.
- Splénectomie : amélioration clinique, bientôt suivie de reprise du purpura, mais moins intense. Chiffre des plaquettes : inchangé.
- Reprise de la corticothérapie = échec. A l'arrêt du Cortancyl on observe la guérison spontanée clinique et hématologique complète.



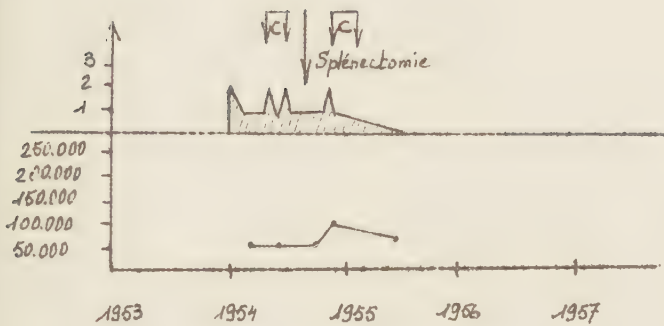
OBS. 24 .- B. Marie-Louise ♀ 15 ans.

- Aucun antécédent personnel. Une grand-mère maternelle aurait eu des ménorragies.
- Apparition des troubles à l'établissement des règles : ménorragies isolées qui motivent deux hospitalisations au cours desquelles est découverte une plaquettopénie.
- Splénectomie en Avril 1954. Guérison clinique complète et définitive.
- Mais un contrôle hématologique un an après, montre la persistance d'une thrombopénie relative.
- Présence d'un anticorps anti-thrombocytaire non agglutinant.



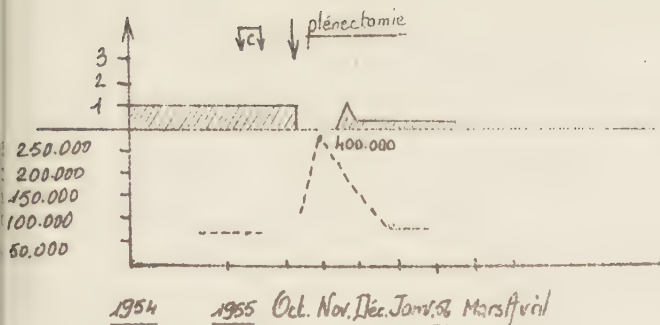
OBS. 25 .- J. Denise ♀ 3 ans.

- Aucun antécédent hémorragique personnel ou familial.
- Apparition à l'âge de 3 ans d'une ecchymatose, sans accidents hémorragiques graves. Cet état va persister inchangé pendant près de 7 ans.
- Splénectomie en Février 1956. Guérison clinique progressive. Après 2 mois de guérison clinique, pendant lesquels persiste la thrombopénie, rechute clinique courte et nouvelle rémission.
- Le chiffre des plaquettes à tendance à remonter très progressivement.



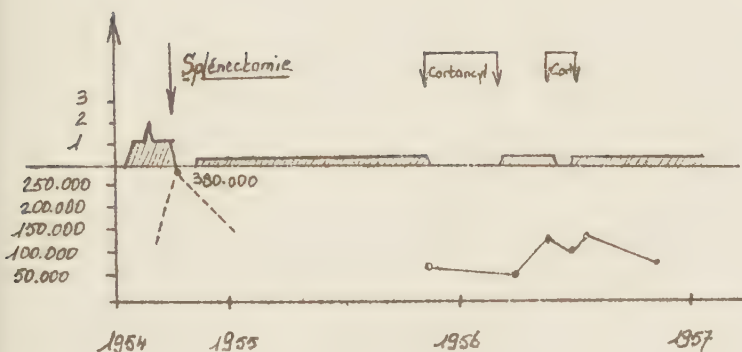
OBS. 26 •- R. Louis ♂ 5 ans.

- Aucun antécédent hémorragique personnel ou familial.
- Début inopiné d'un purpura et d'hématomes spontanés - Hématuries.
- Cortisone = échec total.
- Splénectomie après 8 mois d'évolution = échec total.
- Un court traitement par la cortisone ne modifie pas le tableau.
- Après l'arrêt de tout traitement, la guérison clinique s'amorce et se complète progressivement - Persistance de la thrombopénie.



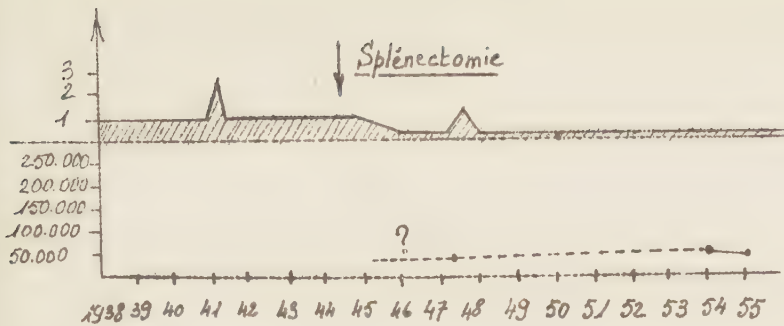
OBS. 27 .- C. Thérèse 35 ans.

- Aucun antécédent hémorragique personnel ou familial.
- Purpura ecchymotique avec ménorragies et gingivorragies pendant 18 mois.
- Splénectomie = guérison immédiate et complète. Mais rechute minime 6 semaines après, en même temps que les plaquettes reviennent presque aux chiffres antérieurs (90,000),



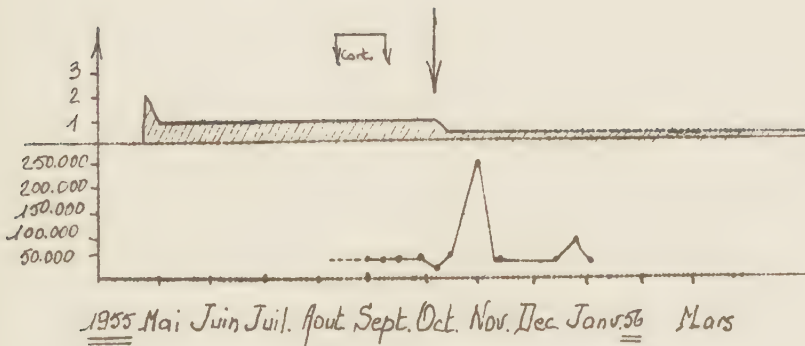
OBS. 28 .- C. Henriette 42 ans.

- Aucun antécédent hémorragique personnel ou familial.
- Début progressif d'un purpura thrombopénique à l'âge de 40 ans.
- Splénectomie pratiquée peu de temps après le début des troubles = guérison immédiate, complète, mais rechute un mois après.
- En 1956 - Cortisone = guérison clinique sans modification de la thrombopénie. Cette guérison n'est cliniquement absolue que si la malade prend un peu de cortisone.



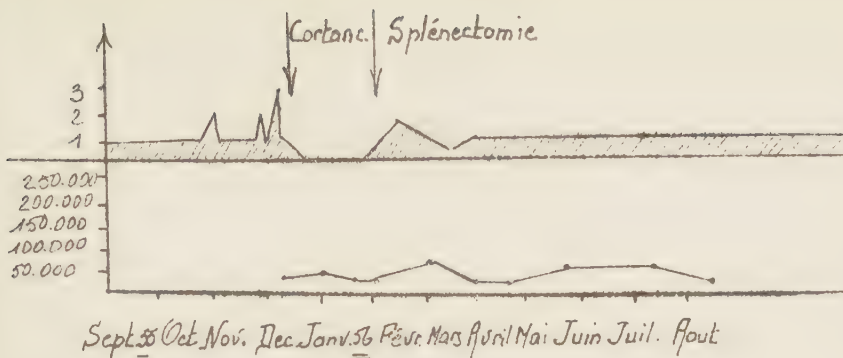
OBS. 29 -- C. Anne-Marie ♀ 4 ans.

- Aucun antécédent hémorragique.
- Apparition du purpura à 4 ans. A 7 ans hémorragie méningée.
- Splénectomie à 10 ans = Amélioration très sensible du purpura. Il ne permet qu'une très discrète ecchymotose qui demeure permanente. Persistance des anomalies sanguines.



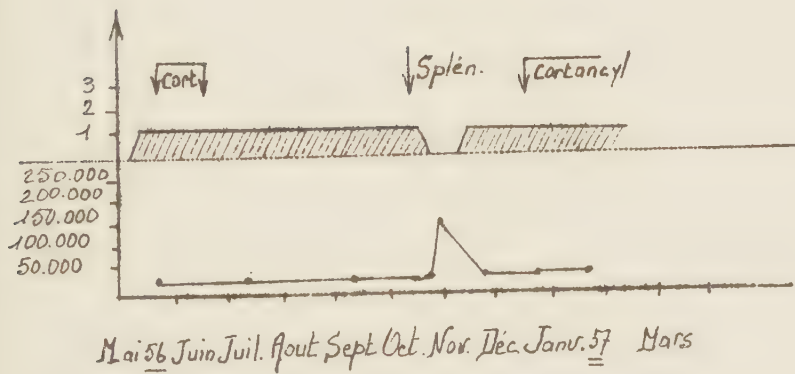
OBS. 30 -- D. Thierry ♂ 18 mois.

- Aucun antécédent hémorragique personnel ou familial.
- Survenue brutale d'un grand syndrome purpurique avec gingivorragies et splénomégalie, pas de mégacaryocytose. Plusieurs poussées.
- Cortisone = aucun résultat.
- Splénectomie du 6^e mois de la thrombopénie : bonne impression immédiate, tant cliniquement que biologiquement. Mais rechute très rapide. Cliniquement purpura plus discret, mais la thrombopénie n'est pas modifiée.



OBS. 31 .- D. Marie-Claire ♀ 4 ans.

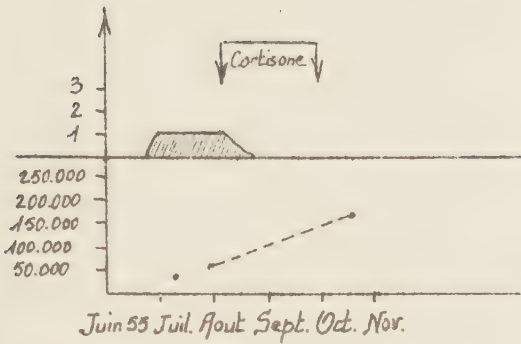
- Aucun antécédent - Appendicectomie en Juin 1955 sans incident.
- Apparition et aggravation progressive du syndrome hémorragique à partir de Septembre 1955 (Hémorragies dentaires, épistaxis, hémotémèses). Thrombopénie importante avec Mégacaryopénie marquée - (presque pas de Mégacaryocytes).
- Cortancyl = guérison clinique sans modification de la thrombopénie.
- Splénectomie = échec complet, clinique, et biologique. Persistance de l'oplasie mégacaryocytaire.



OBS. 32 .- K. Cécile ♀ 18 ans

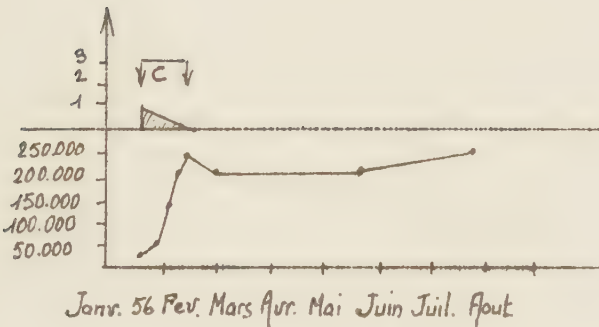
- Aucun antécédent hémorragique personnel ou familial.
- Début à l'âge de 18 ans d'un purpura thrombopénique isolé.
- Corticothérapie totalement inefficace.
- Splénectomie au 6^e mois : guérison clinique immédiate avec amélioration hématologique. Rechute du purpura après 3 semaines. Aucune action de la cortisone.

THROMBOPÉNIES TRANSITOIRES



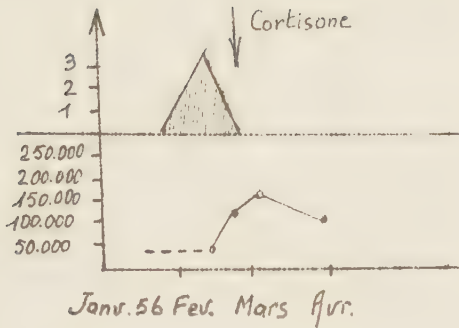
OBS. 33 - B. Dominique ♀ 6 ans.

- Aucun antécédent hémorragique personnel ou familial.
- Apparition brutale, un matin, d'un purpura thrombopénique.
- Cortisone (1 mois) - 11 transfusions.
- Guérison en 2 mois.



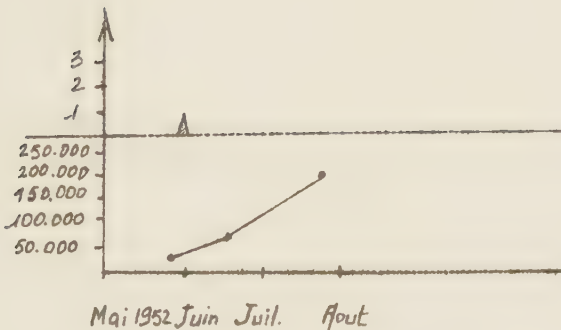
OBS. 34 - C. Claudine ♀ 5 ans 1/2.

- Aucun antécédent.
- Apparition brutale d'un grand purpura thrombopénique.
- Cortoncyll - Transfusions.
- Guérison complète en 15 jours.



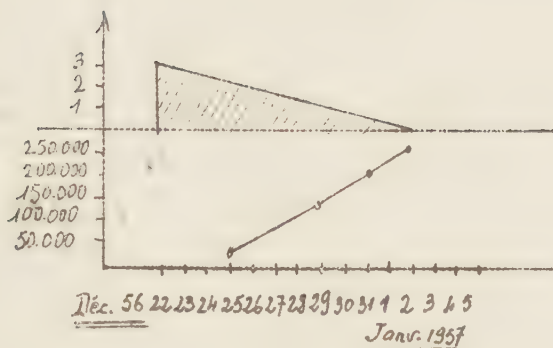
OBS. 35 - D. Anna-Maria ♀ 15 ans.

- Aucun antécédent hémorragique personnel ou familial.
- Début insidieux, et progressif. Gingivorragies, puis grand purpura avec hématuries. A noter que la malade a eu ses règles normalement en pleine période hémorragique.
- Amélioration spontanée accélérée par la corticothérapie, (durée : 6 semaines).
- Disparition plus lente de la Thrombopénie.



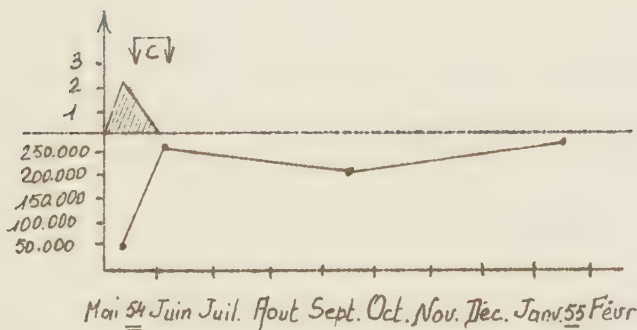
OBS. 36 - F. Germaine ♀ 7 ans.

- Aucun antécédent hémorragique personnel ou familial.
- Purpura thrombopénique minime, d'apparition brutale guérissant cliniquement spontanément en 4 jours.
- Guérison hématologique plus lente (1 mois).



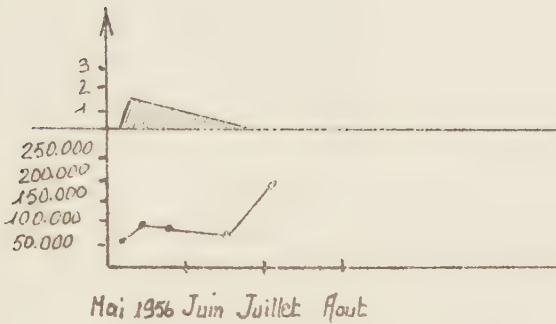
OBS. 37 - G. Gérard ♂ 5 ans.

- Aucun antécédent.
- Début brutal en pleine santé : en quelques heures l'enfant est couvert de bleus - Gingivorragies - Hématuries.
- 10 jours plus tard : guérison clinique et hématologique complète spontanée.



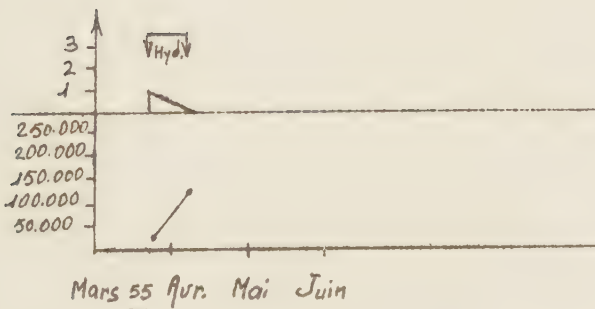
OBS. 38 - H. Olivier ♂ 5 ans.

- Aucun antécédent hémorragique personnel ou familial.
- Purpura thrombopénique d'apparition brutale.
- Après 8 jours de cortisone, guérison clinique et hématologique stable.



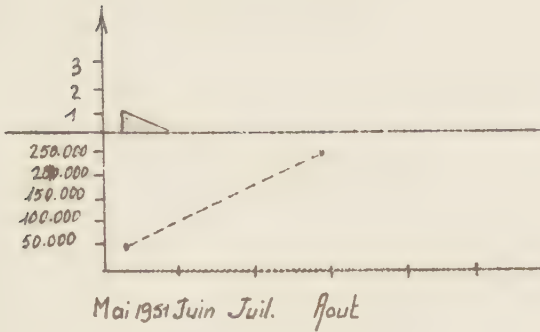
OBS. 39 - L. Annie ♀ 4 ans.

- Aucun antécédent hémorragique personnel ou familial.
- Apparition brutale d'un purpura ecchymotique et pété-
chial.
- 3 transfusions,
- Guérison complète spontanée en 6 semaines.



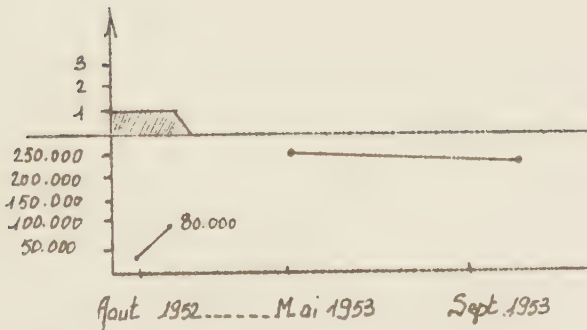
OBS. 40 - M. Elisabeth ♀ 67 ans.

- Aucun antécédent hémorragique.
- Apparition brutale d'une poussée de purpura pété-
chial et ecchymotique.
- Hydrocortisone : guérison clinique et hématologique
en 3 semaines.



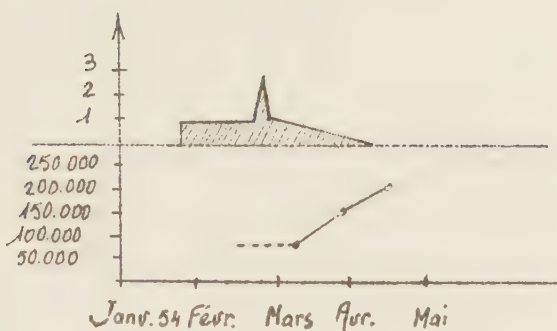
OBS. 41 - N. S. S. 8 ans.

- Aucun antécédent hémorragique - urticaire fréquent -
- Grande poussée brutale et inopinée de purpura pétéchial et oecymotique.
- Guérison clinique spontanée en 15 jours.
- Guérison hématologique vérifiée 2 mois après.



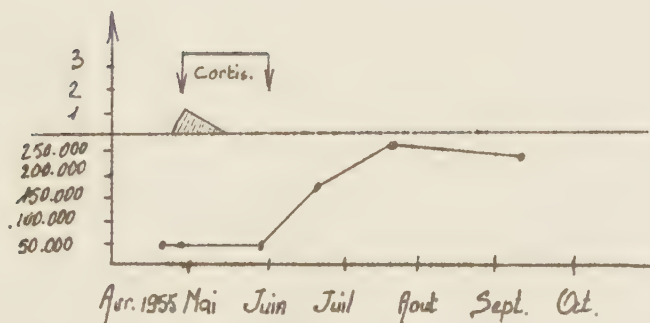
OBS. 42 - P. Olivier 4 ans 1/2.

- Aucun antécédent hémorragique personnel - Une grand mère aurait présenté des oecymoses faciles ?
- Apparition brutale et inopinée d'une poussée de purpura thrombopénique.
- Guérison spontanée en un mois environ.
- Revu un an plus tard : guérison stable. Est opéré des végétations sans incidents.



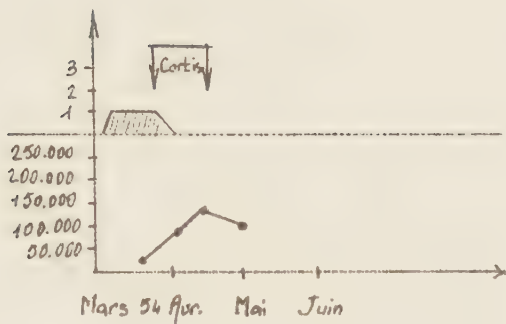
OBS. 43 - R. Danièle ♀ 2 ans 1/2.

- Aucun antécédent hémorragique personnel ou familial.
- Début brutal - Purpura ecchymotique - Hémorragie intestinale, puis guérison spontanée, progressive, clinique et hématologique.
- Durée totale 6 semaines,
- A présenté une poussée d'urticaire un mois après la fin du purpura.



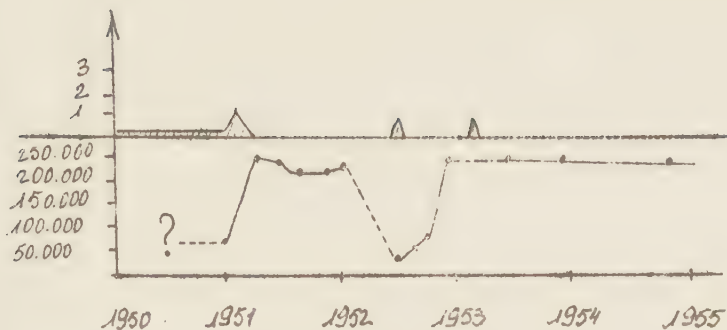
OBS. 44 - S. Jean-Noël ♂ 11 ans.

- Aucun antécédent hémorragique personnel ou familial.
- Au lendemain d'un oedème de QUINCKE avec rash urticaire généralisé, apparition d'un purpura ecchymotique et pétéchial. Après 2 poussées purpuriques, guérison clinique, sous corticothérapie.
- La thrombopénie ne disparaît que progressivement en 2 mois.



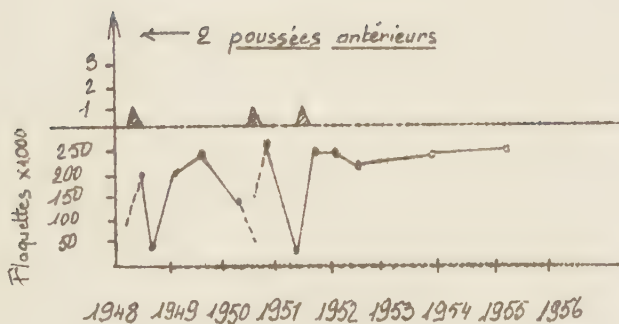
OBS. 45 .- T. Pierre ♂ 3 ans.

- Pas d'antécédents hémorragiques.
- Apparition rapide d'un purpura pétéchial et ecchymotique - avec épistaxis, et, une fois des selles noirâtres.
- A présenté un urticaire - 15 jours après le début.
- Guérison clinique obtenue après 15 jours de cortisone - guérison hématologique très incomplète, avec persistance de troubles de la consommation de prothrombine. Non revu.
- Eosinophilie de 15 % notée en fin de crise.



OBS. 46 - L. Léone ♀ 7 ans.

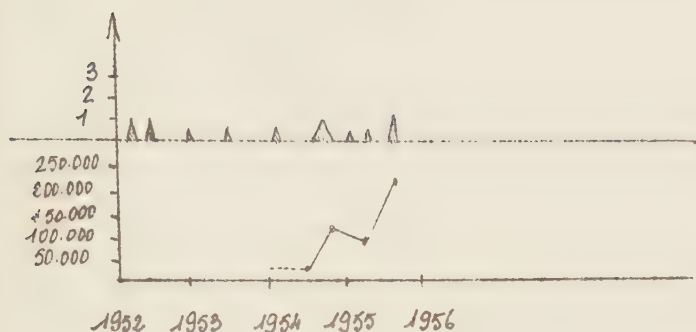
- Aucun antécédent hémorragique personnel ou familial.
- Après avoir présenté pendant plus d'un an, sans raison apparente une "ecchymatose", 1ère grande poussée de purpura thrombopénique en 1951. Nouvelles poussées en 52 et 53. Entre les poussées, guérison clinique et hématologique absolument totale.



OBS. 47 - V. Gilbert ♂ 5 ans.

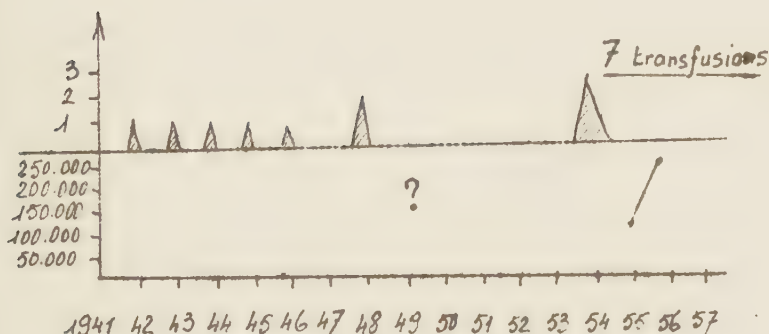
- Aucun antécédent hémorragique personnel ou familial.
- 5 poussées de purpura thrombopénique, chaque fois identiques, en 1943, 1946, 1948, 1950 et 1951. Guérison spontanée rapide (15 jours environ) et complète.
- A été opéré en 1950 (ectopie testiculaire) sans précautions particulières et sans aucun annui hémorragique.

THROMBOPÉNIES INDÉTERMINÉES



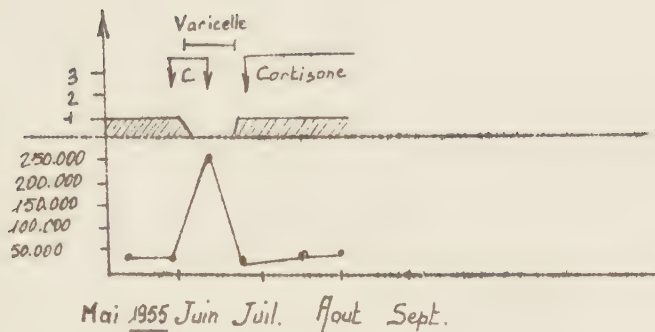
OBS. 48 .- P. Louratto ♀ 4 ans.

- Aucun antécédent hémorragique.
- Apparition à 4 ans d'un syndrome hémorragique discret, fait presque uniquement d'épistaxis récurrents, sans cause locale. A eu une seule poussée de purpura.
- N° a reçu aucun traitement.



OBS. 49 .- R. Régino ♀ 1 an.

- Aucun antécédent familial.
- Présente, depuis l'âge de 1 an, très fréquemment des hémorragies diverses, des ecchymoses au moindre choc. Très importante métrorragie à l'installation des règles. (Plaquettopénie constatée à ce moment).
- Vu dans le service en dehors d'une poussée clinique, avec un chiffre de plaquettes normal.



OBS. 50 .- L. Claudine [♀] 2 ans.

- Aucun antécédent hémorragique personnel ou familial.
- Apparition d'un purpura ecchymotique et pétéchiail en Mai 1955.
- Guérison clinique et hématologique complète à l'occasion d'une cure de cortisone - Mais a présenté au même moment une varicelle,
- Rechute clinique et hématologique à la fin de cette varicelle, cette fois persistante, malgré la reprise de la cortisone.

CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

- 1.- L'Hémogénie comprend au moins trois entités morbides différentes, dont les Thrombopénies idiopathiques représentent le groupe le plus important.
- 2.- Les Thrombopénies idiopathiques représentent environ 10 % de l'ensemble des syndromes hémorragiques.
- 3.- Contrairement à une opinion encore très répandue, les thrombopénies idiopathiques n'ont pas de caractère héréditaire ou familial. Lorsqu'on s'efforce d'établir cliniquement le diagnostic d'une maladie hémorragique, la notion familiale témoigne en principe contre la Thrombopénie.
- 4.- Le début des Thrombopénies idiopathiques se fait à tout âge, mais beaucoup plus souvent dans les dix premières années de la vie. D'une égale fréquence dans les deux sexes jusqu'à la puberté, elles sont ensuite plus volontiers féminines et prédominent aux âges des grandes perturbations hormonales : puberté et ménopause.
- 5.- Les Thrombopénies idiopathiques sont actuellement classées en formes aiguës et en formes chroniques. L'étude des différentes éventualités cliniques et hématologiques conduit à accorder aux troubles hématologiques une importance plus grande qu'aux troubles cliniques. Le critère de classification sera plus volontiers hématologique que clinique.
- 6.- Les Thrombopénies idiopathiques peuvent être classées en Thrombopénies permanentes et Thrombopénies transitoires, chacune des formes se présentant cliniquement sous une forme variable. Mais certaines formes intermédiaires se plient mal à cette classification, qui ne peut être que provisoire.
- 7.- L'existence de Thrombopénies idiopathiques de nature immunologique est très probable. Leur fréquence est inconnue. Dans l'état actuel

des recherches, aucun test n'est très satisfaisant pour le diagnostic des Thrombopénies immunologiques, et aucune conclusion thérapeutique certaine ne peut être formulée.

8.- Le traitement des Thrombopénies idiopathiques dispose de deux armes : l'hormonothérapie et la splénectomie.

9.- L'A.C.T.H. et la Cortisone exercent une influence fréquente mais beaucoup plus nette sur les troubles cliniques que sur les troubles hématologiques. Elles représentent le meilleur traitement initial des Thrombopénies. Elles permettent souvent d'attendre que l'évolution confirme la forme en cause. Elles permettent également souvent de faire la splénectomie dans de meilleures conditions.

10.- Les Thrombopénies permanentes doivent être splénectomisées dans un délai raisonnable et la temporisation expose aux complications dont la plus grave, l'hémorragie cérébro-méningée, est à redouter, surtout chez l'adulte.

Après échec de la splénectomie (30 à 40 %),
l'hormonothérapie donne souvent des résultats assez bons.

VU & PERMIS D'IMPRIMER

Le Recteur de l'Académie de
PARIS :

J. SARRAILH

Le Doyen de la Faculté
de Médecine :

L. BINET

Le Président de la
Thèse :

Jean BERNARD

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1.- ABER (G.M.), CHANDLER (G.N.) et HARTFALL (S.S.)

Cortisone and A.C.T.H. in treatment of non rheumatic conditions.

Brit. Med. J. Jan.1954, 2, 1, 1-8.

2.- ABRAMI, DARRE, BERTRAND-FONTAINE, LICHWITZ et FOUQUET

Quand pratiquer la splénectomie au cours des purpuras hémorragiques récidivants ?

Bull. et Mém. Société Médicale des Hôpitaux de PARIS
Séance du 26 Mai 1931, 1164.

3.- ANDERSON (E.) et CHRISTENSEN (B.C.)

Essential thrombopenia treated with corticotropin

U. ger. f. Laeger, Jan. 1953, 115, 86

4.- BAILEY (F.R.) et Mc ALPIN (K.R.)

Familial Purpura

Am. J.M.Sc. 1935, 190, 263-269

5.- BENHAMOU (E.), DESTAING (F.) et GRIGUER (P.)

Purpuras thrombocytopéniques aigus avec auto-anticorps guéris spectaculairement par la Cortisone

Bull. et Mem. Soc. Med. Hôp. PARIS, 1954, 70, 684-690.

6.- BENSAÏDE(R.) et RIVET (L.)

Les formes chroniques du purpura hémorragique. Poussées indéfinies et réveils à longs intervalles

Arch. Gén.de Méd. 24 Janv.1905, p.193

7.- BERNARD (J.) Maladies du sang,

1 vol. FLAMMARTON Ed. PARIS, 1948.

8.- BERNARD (J.), AUSSANAIRE (H.), NENNA (A.) et DUCAS (J.)

Les Purpuras thrombopéniques aigus

Semaine des Hôpitaux de PARIS, 1953, 67

9.- BERNARD (J.), PELUMONT (J.L.) et CAEN (J.)

Indications actuelles de l'hormonothérapie et de la splénectomie dans les Purpuras thrombopéniques idiopathiques

(à paraître)

10.- BERNARD (J.), DAUSSET (J.), HALINVAUD (G.) et LESUEUR (G.)

Anémies, Leucopénies, Thrombopénies immunologiques
Association d'anticorps dirigés contre les trois lignées du sang

Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. PARIS, 1954, 70, 651

11.- BERNARD (J.) et MATHE (G.)

Rate, anticorps et Syndrôme Immuno-hématologiques

Congrès Français de Médecine, ALGER, 1955.

12.- BETHEL (F.H.), MEYERS (M.C.), MILLER (S.) et BULLOCK (W.H.)

Effects of A.C.T.H. and Cortisone on idiopathic thrombocytogenic purpura.

Tr. A. Am. Physicians, 1951, 64, 199

13.- BLUESTONE (S.S.) et MASLOW (H.L.)

Essential Thrombocytopenic Purpura in the Newborn Infant

Pediatrics 1949, 4, 620

14.- BOUNAMEAUX (Y.)

Valeur fonctionnelle des Thrombocytes dans le Purpura idiopathique thrombopénique

(à paraître)

15.- BOUNAMEAUX (Y.) et Van CAUWENBERGHE (H.)

Action de la Cortisone, de l'A.C.T.H. et du salicylate de soude sur les thrombocytes et la coagulation sanguine

Le SANG, 1954, 25, 889

16.- BOUSSER (J.), CHRISTOL (D.), DAUSSET (J.) RAMPON (S.), JALLUT (H.) et MERY (J.P.)

Episode érythroblastopénique prolongé ayant marqué le début d'une anémie hémolytique chronique avec auto-anticorps.

LE SANG, 1955, 26, 804

17.- BOYETTE (D.P.)

Essential Thrombocytopenic Purpura primary in a newborn infant.

South. Med. Jour. 1951, 44, 70.

18.- BRILL (N.E.) et ROSENTHAL (N.)

Treatment by splenectomy of essential thrombocytopenia

Arch. Int. Med. 1923, 32, 939

19.- CHEVALLIER (P.)

Les états hémorragiques constitutionnels

Bull. Med. 28 Octobre 1922, 25

20.- CHEVALIER (P.) et UMDENSTOCK

Myelophthisis mortelle après injections de benzoate d'oestradiol chez une femme atteinte de prurit vulvaire "sine materia".

LE SANG, 1943, 15, 528

21.- CLEMENT (D.H.) et DIAMOND (L.K.)

Purpura in infants and children. Its natural history

Am. J. Diseases of Children, 1953, 85, 259 sq.

22.- CROIZAT (P.), FAVRE-GILLY (J.), PERRIN (L.) et DURANT (J.)

Essai d'une classification rationnelle des Purpuras

J. Méd. LYON, 1949, 30, 697.

23.- DAMESHEK (W.) et MILLER (E.B.)

The Megacaryocytes in Idiopathic Thrombocytopenic
Purpura : A form of Hypersplenism

BLOOD, 1949, 1, 27

24.- DAMESHEK (W.) et STEFANINI (M.)

Idiopathic thrombocytopenic purpura

Med. Clin. N.A. 1953, 37, 1395

25.- DAUSSET (J.)

Immuno-Hématologie Biologique et Clinique

1 vol. FLAMMARION, édit. PARIS, 1956

26.- DAUSSET (J.), DELAFONTAINE (P.) et FLEURIOT (Y.)

Agglutination et Destruction in vivo des plaquet-
tes normales par le serum d'une malade atteinte de
purpura thrombopénique aigu. Inhibition par ce serum
de la rétraction du caillot.

LE SANG, 1952, 23, 373

27.- DAVIS (E.)

Hereditary familial purpura simplex

Lancet, 1941, 1, 145 et Lancet 1943, 2, 160

28.- DREYFUS (B.) et SOULIER (J.P.)

Diagnostic des Purpuras Thrombopéniques (Etude des
Megacaryocytes de la moëlle sternale). Thrombopé-
nies de la ménopause

Revue d'Hémat. 1947, 2, 305

29.- DREYFUS (B.), SOULIER (J.P.), BERNARD (J.), MATHE (C.) et
DAUSSET (J.)

Les purpuras -

Presse Médicale 1956, 64, N°5, 91

30.- EPSTEIN (R.D.), LOZNER (E.L.), CORBEY (T.S.) Jr et DAVIDSON (S.S.)

Congenital Thrombocytopenic Purpura

Am.J.Med. 1950, 9, 44.

31.- ELLIOT (R.H.E.) et HYMAN (G.A.)

Splenectomy, Cortisone and Corticotrophin (A.C.T.H.) in the treatment of certain blood dyscrasias.

Surgery, Sept. 1954, 36, 610 - 620.

32.- EVANS (R.S.), TAKAHASHI (K.), DUANE (R.T.) PAYNE (R.) et LIU (C.K.)

Primary thrombocytopenic purpura and acquired hemolytic anemia - Evidence for a common etiology

Arch. Int. Med. 1951, 87, 48-65

33.- FARBER (J.E.)

A Familial Hemorrhagic Condition Simulating Hemophilia and Purpura Hemorrhagica

Am. J.M.Sc. 1934, 188, 815-822

34.- FARINA (C.) et OTTAVIANI (P.)

Porpora thrombocitopeniche acute

Giorn. Clin. Med. 1948, 29, 247

35.- FRANCK (E.)

Die essentielle Thrombopenie (Konstitutionelle Purpura Pseudo-hémophilia)

BERLIN Klin. Wschr. 1915, 52, 454 sq.

36.- GASSER (C.) et ANDERS (R.)

Cortison und A.C.T.H. bei Thrombopenien in Kindersalter

Schwz. Med. Wschr. 1953, 83, 1036

37.- GLANZMANN

Thrombasthénie hemorrhagique héréditaire

Jahrbuch f. Kinderheilk 1916, Bd 83, 1918 Bd 88, 1920, Bd 91

38.- GREENE (R.W.), FALLOON (W.W.) et LOZNER (E.L.)

The use of A.C.T.H. in preparing patients with idiopathic thrombocytopenic purpura for splenectomy

Am.J. Med. Sc. 1953, 226, 203.

39.- GREGOIRE (R.)

Les résultats du traitement chirurgical dans l'hémophilie

Nutrition, 1933, 711

40.- GREGOIRE (R.)

A propos des Purpuras Chronique récidivant

Bull. & Mem. Soc. Nat. Chir. 1929, 55, 968.

41.- HARRINGTON (W.)

LE SANG, 1954, 7 712

42.- HARRINGTON (W.J.)

The clinical significance of antibodies for platelets

LE SANG, 1954, 25, 713

43.- HAYEM (G.)

Sur un cas de diathèse hémorragique

Soc. Méd. Hôp. PAR IS 17 Juillet 1891

44.- HESS (A.F.)

Hemophilia

Arch. Int. Med. 1916, 17, 203

45.- HIRSCH (E.O.) et DAMESHEK (W.)

"Idiopathic" Thrombocytopenia - Review of Eighty-Nine cases, with particular reference to the differentiation and treatment of Acute (Self limited) and Chronic types

A.M.A. Arch. Int. Med. 1951, 88, 701, 728

46.- HIRSCH (E.O.), FAVRE-GILLY (J.) et DAMESHEK (W.)

Thrombopathic Thrombocytopenia : Successful Transfusion of Blood Platelets

BLOOD, 1950, 5, 568

47.- ISCH-WALL (P.)

L'Hémogénie (Diathèse Hémorragique) - Etude Clinique
Thèse PARIS 1926, 1 vol. JOUVE éd.

48.- ISCH-WALL (P.)

Aspects Cliniques de l'Hémogénie
Nutrition 1933, 6, 621

49.- JACOBSON (B.M.) et SCHIER (W.D.)

The effect of A.C.T.H. and of cortisone on the
platelets in idiopathic thrombocytopenic purpura
New England J. Med. 1952, 246, 247

50.- JOHNSON (S.A.) et SCHNEIDER (C.L.)

The existence of antifibrinolysin activity in
platelets
Science 1953, 117, 229

51.- KOLLER (F.) et ZOLLIKOFER (J.)

Einfluss der A.C.T.H. auf die Thrombocytenzahl
Experientia, 1950, 6, 299

52.- KAZNELSON (P.)

Verschwinden der haemorrhagischen Diathese bei einem
Fall von essentieller Thrombopenie (Franck) nach
Milzextirpation splenogene Thrombolytische Purpura
Wien. Klin. Wschr. 1916, 29, 1451

53.- LASEGUE

Revue Critique de la Maladie de WERLHOF
Arch. Générale de Médecine, 1877, 1, 600

54.- LOOPUYT (L.)

Chronische idiopathische thrombopenie, pathogenese
und A.C.T.H. Behandlung
Ned T. Geneesk 1954, 29, 148

55.- LOZNER (E.L.)

Differential Diagnosis, Pathogenesis, and
Treatment of the Thrombocytopenic Purpuras
The American Journal of Medicine, 1953,
14, 4, 459

56.- LOZNER (E.L.), GREENE (R.W.) et FALLOON (W.W.)

The endocrine aspects of thrombocytopenic
purpura, with particular emphasis upon
estrogenic substances
Proc. Internat. Soc. Hematol. NEW YORK,
1950

57.- Mac ALENNEY (P.F.) et KRISTAN (J.J.)

Thrombopenic Purpura in the Newborn
Am. Jour. Dis. Children 1949, 78, 401

58.- MALINVAUD (G.)

Les Thrombo-agglutinines au cours des
Purpuras Thrombopéniques - Etude critique
à propos de trois observations.
Thèse PARIS, 1954

59.- MAURIC (G.), DREYFUS (B.), MILLIEZ (P.), SOULIER (J.P.) et
HERRAULT

Sur deux cas de Purpura Thrombopenique idio-
pathique
Bull. & Mem. Soc. Med. Hôp. PARIS 1948, 109

60.- MAYO

Une statistique de 500 splénectomies
Ann. Surg. Sept. 1928

61.- MEYERS (M.C.), MILLER (S.), LINMAN (J.W.) et BETHELL (F.H.)

The use of A.C.T.H. and cortisone in idio-
pathic thrombocytopenic purpura and idio-
pathic acquired hemolytic anemia
Ann. Int. Med. 1952, 37, 352

62.- MINET (J.) et HOUCKE (E.)

Hémogénie et lésions de la rate

Nutrition, 1933, 699 sq.

63.- MINOT (G.R.)

Familial hemorrhagic condition associated with
prolongation of bleeding time

Am. J. Med. Sc. 1928, 175, 301

64.- MIODET

Les formes chroniques du Purpura hémorragique

Thèse PARIS 1905

65.- NANU

Purpura chronique à grandes ecchymoses

Thèse PARIS 1900

66.- NORDERSON (N.G.)

The effect of A.C.T.H. and Cortisone on hemorrhagic
diathesis with thrombocytopenia

Acta haematolog. 1953, 9, 107

67.- OTTAVIANI (P.), DETTORT (A.G.) et MANAI (G.)

La Malattia Trombocitopenica

Edizioni Minerva Medica TORINO 1956

68.- PARISER (S.) et WASSERMAN (L.R.)

The treatment of idiopathic thrombocytopenic
purpura with A.C.T.H. and Cortisone

Acta Haemat. 1954, 12, 11

69.- PENE (P.)

WERLHOF's disease : clinicopathogenic study of
various case

Minerva medica 1953, 2, 1349-1352

70.- PEPPER (H.) et LINLSAY (L.)

Second Congrès Mondial de la Fertilité et de la Stérilisation
Une nouvelle méthode pour déterminer le moment de l'ovulation par la numération des plaquettes sanguines.

71.- PRESLEY (J.J.), FERT (W.P.) et LIMARZI (L.R.)

La moelle osseuse dans le P.T.I. Analyse de 100 cas avec référence pour la signification pronostique des eosinophiles et des megacaryocytes

J. Lab. & Clin. Med. 1952, 40, 503

72.- QUICK (A.J.)

The hemorrhagic diseases and the physiology of hemostasis

C.THOMAS - SPRINGFIELD, 1942

73.- ROBERTS (M.H.) et SMITH (M.H.)

Thrombopenic Purpura

Am. J. Diseases Child. 1950, 79, 820

74.- ROBSON (H.N.)

Idiopathic Thrombocytopenic Purpura

Quart.J.Med. 1948, 18, 279

75.- ROBSON (H.N.)

Corticotropin and Cortisone in idiopathic thrombocytopenic purpura

Med.J. Austr. Avril 1954, 3, 516, 518, 41,14

76.- ROSENTHAL (N.)

The Course and Treatment of Thrombopenic Purpura

J.A.M.A. 1939, 112, 101

77.- ROSENTHAL (N.), VOGEL (P.), LEE (S.) et LIPSAY (J.)

The rôle of accessory spleens in post splenectomy recurrent purpura hemorrhagica

J. Mt Sinai Hosp. 1951, 17, 1008

78.- ROSKAM (J.) -

Pathogenie de la prolongation des hémorragies dans les syndromes hémogéniques et dans l'hémophilie vraie

Presse Med. 1923, 31, 972

79.- ROSKAM (J.) -

"Les Purpuras" in Nouveau Traité de Médecine
1 vol. MASSON Ed. PARIS 1949

80.- RUSHMORE (S.)

Purpura complicating Pregnancy

Am. J. Obstr. and Gynecol. 1925, 10, 553

81.- SCHWARTZ (S.O.) et KAPLAN (S.R.)

Thrombocytopenic Purpura : The prognostic and therapeutic value of the eosinophil index - An analysis of 100 cases

Am. J. M. Sc. 1950, 219, 528

82.- SIMKIS (M.S.) et CATHIE (I.A.B.)

Splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura

Gt. Ormont St-J. Juin 1954, 9, n°7, 14

83.- SOULIER (J.P.)

Syndromes hémorragiques avec atteinte isolée de la résistance capillaire

Sem. Hôp. PARIS, 22 Sept. 1950, 2-, 3, 680

84.- SOULIER (J.P.)

Purpuras Chroniques Constitutionnels, in article "Purpuras"

Encyclopedie Médico-Chirurgicale, PARIS, 1951.

85.- SOULIER (J.P.)

Traitement des Hémorragies

Editions Médicales FLAMMARION, PARIS 1953

86.- STEFANINI (M.)

V° Congrès International d'Hématologie, PARIS 1954

87.- STEFANINI (M.)

Studies of platelets - XII : idiopathic thrombocytopenic Purpura. Immunologic aspects

LE SANG, 1955, 26, 83, 112

88.- STEFANINI (M.), CHATTERJEA (J.P.) et ADELSON (E.)

Immunologic aspects of idiopathic thrombocytopenic purpura

J. Clin. Invest. 1952, 31, 665

89.- STEFANINI (M.) et DAMESHEK (W.)

Hemorrhagic Disorders

1 vol. GRUNE & STATTON Ed. NEW YORK 1955

90.- STEFANINI (M.), DAMESHEK (W.) et BERNFELD (P.)

"Acute" versus "chronic" idiopathic thrombocytopenic purpura

Clin. Res. Proc. 1953, 1, 69

91.- STEFANINI (M.), SANTIAGO (E.P.), CHATTERJEA (J.M.) DAMESHEK (W.)
et SALOMON (L.)

A.C.T.H. and Cortisone, on idiopathic thrombocytopenic purpura

J.A.M.A. 1952, 149, 647

92.- STROEBEL (C.F.), CAMPBELL (D.C.) et HAGEDORN (A.B.)

The problem of essential Thrombocytopenic Purpura

Med. Clin.N. Am. 1949, 33, 1027

93.- STRÖM (J.)

Thrombocytopenic Purpura (Werlhof's disease) in
the first Year of Life

Acta Paed. 1937, 19, 540

94.- STROPENI (L.) et BINDA (B.)

Indications et résultats de la splenectomie

MARSEILLE-Chirurgical, 1952, 4, 235

95.- STURGIS (C.C.)

Hematology

1 vol. THOMAS ed, SPRINGFIELD, 1955

96.- TZANCK (A.) et GOULIER (J.P.)

Etude de 459 cas de syndromes hémorragiques

Sem. Hôp. PARIS 1950, 26, 3.680

97.- WATSON (C.J.), SCHULTZ (A.L.) et WIKOFF (M.)

Purpura following oestrogenotherapy with particu-
lar reference to hypersensitivity to Diethyl
Stilboestrol and with a note on the possible rela-
tion-ship of purpura to endogenous oestrogens

The Journal of Lab. and Clin. Med. 1947, 32, 606

98.- WEIL (P.E.) -

Syscrasie endothelio-plasmatique chronique
hémorragique

Revue de Médecine, 1920, 2.

99.- WEIL (P.E.)

L'Hémogénie - Position de la question

Nutrition, 1933, 6, 613

100.- WHITNEY (L.H.) et BARRITT (A.S.) Jr.

Spontaneous and Hereditary Thrombopenic Purpura
in Mother and two sons

Am.J. Dis. Child. 1942, 64, 705

101.- WILLEBRAND (E.A. Von) et JURGENS (R.)

New Hereditary Blood Disease : Constitutional
Thrombopathy

Deutsches Arch. f. Klin. Med. 1933, 175, 453

102.- WILSON (S.J.) et EISEMANN (G.)

The effect of A.C.T.H. and Cortisone on idiopathic
purpura

Am. J. Med. 1952 , 13, 21.

103.- WINTROBE (M.M.), HANHARAN (E. Jr) et THOMAS (C.B.)

Purpura Haemorrhagica, with special reference to
Course and Treatment

J.A.M.A. 1937, 109, 1170

104.- WINTROBE (M.M.)

Clinical Hematology

LEA et FETIGER, PHILADELPHIA, 1951

105.- WITTS (L.J.)

Hereditary Haemorrhagic Diathesis

GUY's Hosp. Rep. 1932, 82, 465.

TABLE des MATIERES

Etude critique des thrombopénies idiopathiques	5
- Etiologie	5
- Clinique	23
- Evolution	33
Etude immunologique	39
Traitement	45
Observations	61
Conclusions	93
Bibliographie	95

TABLE des MATIERES

Etude critique des thrombopénies idiopathiques	5
- Etiologie	5
- Clinique	23
- Evolution	33
Etude immunologique	39
Traitement	45
Observations	61
Conclusions	93
Bibliographie	95

Young adults 17-24 years old: 10% (100,000)

